

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-352757

(43)公開日 平成4年(1992)12月7日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 259/06		7330-4H		
A 6 1 K 31/66	A B G	8314-4C		
	A B X	8314-4C		
C 0 7 C 237/22		7106-4H		
281/16		6917-4H		

審査請求 未請求 請求項の数7(全 53 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-38346

(22)出願日 平成4年(1992)1月30日

(31)優先権主張番号 9 1 0 2 1 9 4. 9

(32)優先日 1991年2月1日

(33)優先権主張国 イギリス (GB)

(31)優先権主張番号 9 1 2 3 1 6 2. 1

(32)優先日 1991年10月31日

(33)優先権主張国 イギリス (GB)

(71)出願人 591003013

エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー
F. HOFFMANN-LA ROCH
E AKTIENGESELLSCHAFT

スイス・シーエイチー4002バーゼル・グレ
ンツアーヘルストラツゼ124

(72)発明者 マイケル・ジョン・ブロードハースト
イギリス・ハートフォードシャー・ロイス
トン・バーレイ・ハイストリート・アイビ
ーコテージ (番地なし)

(74)代理人 弁理士 小田島 平吉

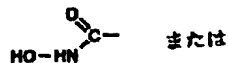
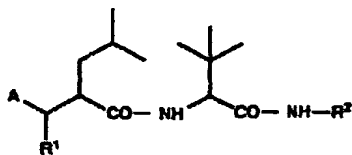
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アミノ酸誘導体

(57)【要約】 (修正有)

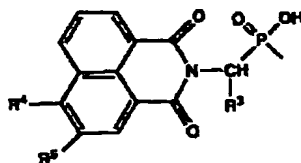
【構成】 式

*【式中、Aは基



または

*



R¹ は水素、アミノ等を、R²、R³ は水素または低級アルキル等を、R⁴ は水素、ヒドロキシ等を、R⁵ は水素またはハロゲンを表わす) の化合物およびそれらの製剤学的に許容されうる塩。

【効果】 上記化合物は、変性の関節の病気の抑制または予防において、あるいは浸潤性腫瘍、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化症の処置において有用である。

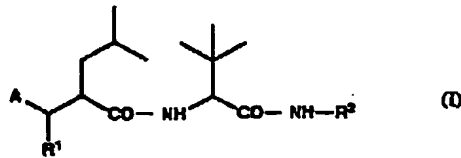
1

2

【特許請求の範囲】

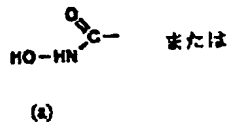
【請求項1】 一般式

【化1】

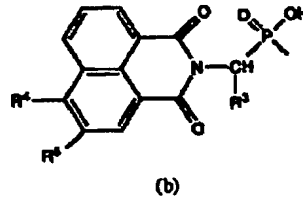


*式中、Aは基

【化2】



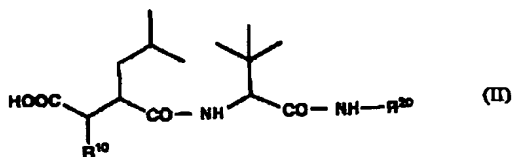
*



であり、 R^1 は水素、アミノ、保護されたアミノ、アシルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アミノ、保護されたアミノ、アシルアミノ、マレイミド、スクシンイミド、ナフタルイミド、2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)アミノ、カルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ピロリジノまたはモルホリノで置換されていてもよく、 R^2 は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、アミノ、保護されたアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、グアニジノ、カルボキシル、保護されたカルボキシル、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ジヒドロキシホスフィニル、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノで置換されていてもよく、 R^3 は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アミノまたは保護されたアミノにより置換されていてもよく、 R^4 は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシであり、そして R^5 は水素またはハロゲンである、の化合物およびそれらの製剤学的に許容される塩。

【請求項2】 一般式

【化3】



式中、 R^{10} は水素、保護されたアミノ、アシルアミノま

20

30

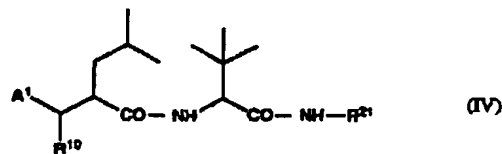
40

50

または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたヒドロキシ、保護されたアミノ、アシルアミノ、マレイミド、スクシンイミド、フタルイミド、2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)アミノ、カルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ピロリジノまたはモルホリノにより置換されていてもよく、そして R^{10} は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、保護されたカルボキシル、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノにより置換されていてもよい、の酸。

【請求項3】 一般式

【化4】



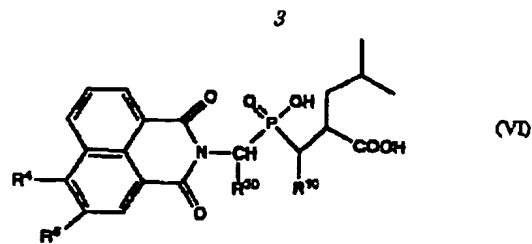
式中、 A^1 はベンジルオキシホルムアミドであり、 R^{10} は請求項2記載の意味を有し、そして R^{11} は請求項2記載の意味を有するか、あるいはニトログアニジノである、の化合物。

【請求項4】 一般式

【化5】

(3)

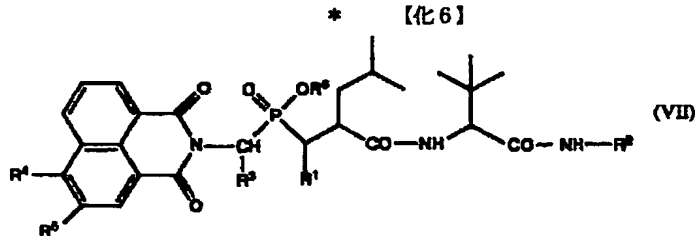
特開平4-352757



*式中、R⁴およびR⁵は請求項1記載の意味を有し、R¹⁰は請求項2記載の意味を有し、そしてR¹⁰は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルは保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよい、の酸。

【請求項5】 一般式

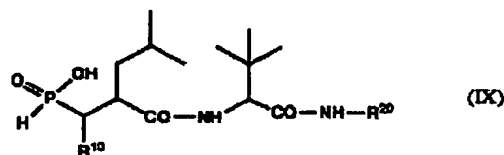
【化6】



式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は請求項1記載の意味を有し、そしてR⁶は低級アルキルである、の化合物。

【請求項6】 一般式

【化7】



式中、R¹⁰およびR²⁰は請求項2記載の意味を有する、の化合物。

【請求項7】 請求項1の化合物および治療学的に許容されうる担体物質を含有する、とくに変性の(degenerative)関節の病気の抑制または予防、あるいは侵襲性(invasive)腫瘍、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化※

※症の処置のための薬物。

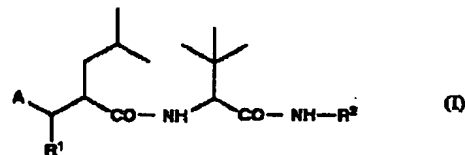
【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、アミノ酸誘導体、それらの製造方法およびそれらを含有する薬物に関する。

【0002】本発明により提供されるアミノ酸誘導体は、一般式

【0003】

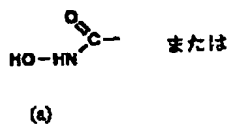
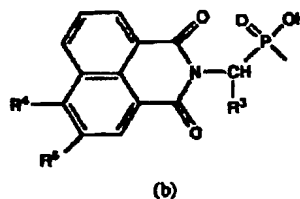
【化8】



【0004】式中、Aは基

【0005】

【化9】



【0006】であり、R¹は水素、アミノ、保護されたアミノ、アシルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アミノ、保護されたアミノ、アシルアミノ、マレイミド、スクシンイミド、ナフタルイミド、2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキサソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノルー-2-イル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)アミノ、カルボキシー低級アルカノイルアミノ、ピロリジノまたはモルホリノで置換されていてもよく、R²は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルは

アリール、アミノ、保護されたアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、グアニジノ、カルボキシル、保護されたカルボキシル、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ジヒドロキシホスフィニル、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノで置換されていてもよく、R³は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アミノまたは保護されたアミノにより置換されていてもよく、R⁴は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシであり、そしてR⁵は水素またはハロゲンである、の化合物およびそれらの製剤学的に許容

されうる塩である。

【0007】式Iの化合物は価値ある薬理学的性質を有する。とくに、それらはコラゲナーゼ阻害因子であり、そして変性の関節の病気の抑制または予防において、あるいは侵潤性腫瘍、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化症の処置において使用することができる。

【0008】本発明の目的は、それら自体および治療的に活性な物質としての式Iの化合物およびそれらの製剤学的に許容されうる塩；前記化合物および塩の調製方法；前記化合物および塩を含有する薬物およびこれらの薬物の調製；および病気の抑制または予防または健康の改良、ことに変性の関節の病気の抑制または予防において、あるいは侵潤性腫瘍、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化症の処置において、あるいは関節の病気の抑制または予防、あるいは侵潤性腫瘍、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化症の処置のための、前記化合物および塩の使用である。

【0009】この明細書において使用するとき、用語「低級アルキル」は、最大6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、例えば、メチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヒドロキシルなどを意味する。同様に、用語「低級アルコキシ」は、最大6個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシなどを意味する。用語「アリール」は、置換されていてもよいフェニルまたはナフチル基を意味し、置換基は、例えば、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニルなどから選択される。アシルアミノ基のアシル部分は、最大6個の炭素原子を有するアルカン酸から誘導され、例えば、アセチル、プロピニル、ブチリル、ピパロイルなどか、あるいは置換されていてもよい安息香酸またはナフタン酸から誘導され、例えば、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2-カルボキシベンゾイル、1-または2-ナフチルなどであるか、あるいは最大6個の炭素原子を有するアリール置換アルカン酸から誘導され、例えば、フェニルアセチルなどである。

【0010】カルボキシ-低級アルカノイルアミノ基の低級アルカノイル部分は、最大6個の炭素原子を有するアルカン酸、例えば、アセチル、プロピニル、ブチリルなどである。用語「ハロゲン」はフッ素、塩素、ブロモまたはヨウ素を意味する。

【0011】用語「保護されたアミノ」、「保護されたヒドロキシ」および「保護されたカルボキシ」は、それ自体既知の方法、例えば、ペプチド化学において知られている方法で保護された、それぞれ、アミノ、ヒドロキシおよびカルボキシ基を意味する。例えば、アミノ基はベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、

アセチルなどの基によるか、あるいはフタルイミドなどの基の形態で保護することができる。ヒドロキシ基は、例えば、容易に切り放し可能なエーテル、例えば、t-ブチルまたはベンジルエーテルの形態であるいは容易に切り放し可能なエステル、例えば、アセテートの形態で保護することができる。再び、例えば、カルボキシ基は容易に切り放し可能なエステル、例えば、メチル、エチル、ベンジルなどのエステルの形態で保護することができる。

【0012】式Iの化合物は、塩基、例えば、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウム）、アルカリ土類金属水酸化物（水酸化カルシウムおよび水酸化マグネシウム）、水酸化アンモニウムなどと製剤学的に許容されうる塩を形成する。塩基性である式Iの化合物は酸と製剤学的に許容されうる塩を形成する。このような塩として、無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸および臭化水素酸）、硫酸、硝酸、リン酸などとばかりでなく、かつまた有機酸、例えば、酢酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などと塩が考えられる。

【0013】式Iの化合物の化合物は少なくとも2つの非対称炭素原子を含有し、したがって光学的に活性な対掌体、ジアステレオマーまたはラセミ体として存在することができる。本発明はこれらの形態のすべてを包含することを意図する。

【0014】本発明により提供される式Iの化合物において、R¹は好ましくは水素、アミノ、アセチルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノまたは低級アルキルアミノであり、該低級アルキルはアミノ、フェニル、フタルイミド、スクシンイミド、カルボキシ、アルコキシカルボニル、モルホリノ、ヒドロキシまたはアセトキシにより置換されていてもよく、ことに水素、アミノ、アセチルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、メチル、5-アミノ-ペンチル、4-フタルイミドブチル、5-フタルイミドペンチル、5-ヒドロキシペンチル、5-アセトキシペンチル、アミノメチル、フタルイミドメチル、スクシンイミドメチル、ベンジル、3-フェニルプロピル、3-カルボキシプロピル、3-メトキシカルボニルプロピル、ベンゾイルアミノメチル、モルホリノメチル、アセチルアミノメチル、2-フタルイミドエチル、3-ヒドロキシプロピルまたは3-アセトキシである。R²に関する、これは好ましくは低級アルキルであり、該低級アルキルはアミノ、アリール、グアニジノ、カルボキシ、ジ（低級アルコキシ）ホスフィニル、ジヒドロキシホスフィニルまたはモルホリノにより置換されていてもよく、ことにメチル、4-アミノブチル、1-フェニルエチル、5-カルボキシペンチル、ジエトキシホスフィニルメチル、ジヒドロキシホスフィニルメチルまたは5-モルホリノペンチルである。R³

7
は好ましくは水素、ヒドロキシメチル、2-アミノエチルまたは4-アミノブチル、ことに水素である。好ましくはR⁴は水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシ、ことに水素またはヒドロキシである。R⁵は好ましくは水素または臭素である。

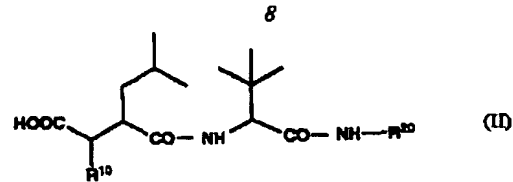
【0015】本発明により提供される最も好ましい式Iの化合物は、次の通りである：N²-[(R)-(ヒドロキシカルバモイルメチル)-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、N²-[2(RまたはS)-[1(S)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド(異性体2)、N²-[2(RまたはS)-[[5-プロモ-2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、N²-[2(RまたはS)-[[R)-(アミノ)[5-プロモ-2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、N²-[2(RまたはS)-[[R)-(アミノ)[2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、N²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、N²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-4-(メトキシカルボニル)ブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、N²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-4-フェニルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、およびN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-スクシンイミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド。

【0016】本発明により方法に従い、式Iの化合物およびそれらの製剤学的に許容されうる塩は、

(a) 一般式

【0017】

【化10】



【0018】式中、R¹⁰は水素、保護されたアミノ、アシルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたヒドロキシ、保護されたアミノ、アシルアミノ、マレイミド、スクシンイミド、フタルイミド、2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)アミノ、カルボキシー低級アルカノイルアミノ、ピロリジノまたはモルホリノにより置換されているもよく、そしてR²⁰は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、保護されたカルボキシル、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノにより置換されているもよい、の酸を、一般式

【0019】

【化11】H₂N-OZ

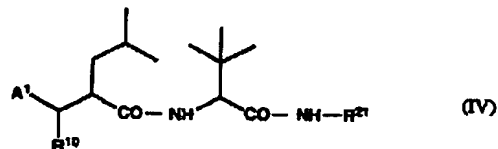
III

式中、Zは水素、トリ(低級アルキル)シリルまたはジフェニル(低級アルキル)シリルである、の化合物と反応させそして、必要に応じて、反応生成物中に存在するジフェニル(低級アルキル)シリル基を切り放すか、あるいは

(b) 一般式

【0020】

【化12】

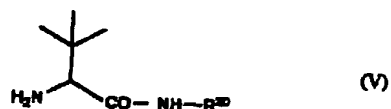


40 【0021】式中、A¹はベンジルオキシホルムアミドであり、R¹⁰は上に記載の意味を有し、そしてR²¹は上に記載の意味を有するか、あるいはニトログアニジノである、の化合物を接触水素化するか、あるいは

(c) 一般式

【0022】

【化13】

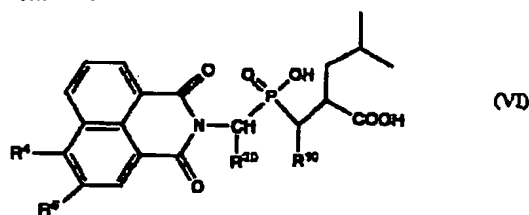


9

【0023】式中、 R^{10} は上に記載の意味を有する、の
アミンを、一般式

【0024】

【化14】



(VI)

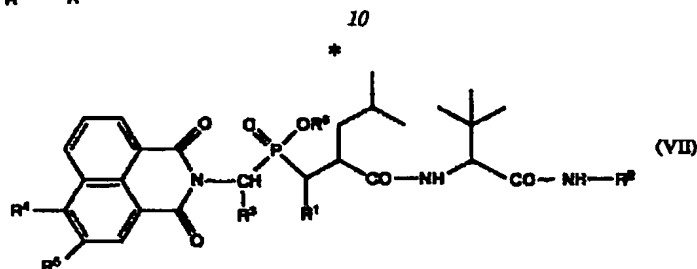
10

*【0025】式中、 R^1 および R^2 は上に記載の意味を有し、 R^{10} は上に記載の意味を有し、そして R^{10} は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルは保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよい、の酸と反応させるか、あるいは

(d) 一般式

【0026】

【化15】



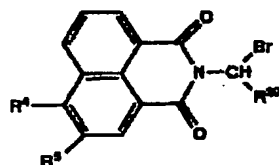
(VII)

【0027】式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に記載の意味を有し、そして R^6 は低級アルキルである、の化合物を酸またはハロトリ（低級アルキル）シランで処理するか、あるいは

(e) 一般式

【0028】

【化16】

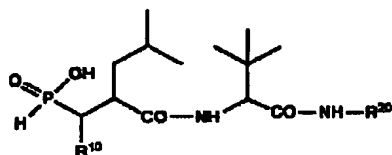


(VIII)

【0029】式中、 R^1 および R^2 は上に記載の意味を有し、そして R^{10} は上に記載の意味を有する、の化合物を、一般式

【0030】

【化17】



(IX)

【0031】式中、 R^{10} および R^{20} は上に記載の意味を有する、の化合物と反応させるか、あるいは

(f) Aが式(b)の基であり、ここで R^1 がヒドロキシであり、そして R^2 が水素である、式Iの化合物を臭素化するか、あるいは

(g) R^1 が保護されたアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルが保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよく、および/ま

20

30

40

50

たは R^2 が低級アルキルであり、該低級アルキルが保護されたアミノまたは保護されたカルボキシルにより置換されていてもよく、および/または R^3 が低級アルキルであり、該保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよい、式Iの化合物から保護基を切り放すか、あるいは

(h) R^2 がジ（低級アルコキシ）ホスフィニル（低級アルキル）である、式Iの化合物を酸で処理するか、あるいはハロトリ（低級アルキル）シランで処理するか、あるいは

(i) R^1 がアミノまたはアミノ-低級アルキルである、式Iの化合物化合物をアシル化するか、あるいは

(j) R^1 がフタルイミド（低級アルキル）またはスクシンイミド（低級アルキル）である、式Iの化合物を開環し、そして

(k) 必要に応じて、得られた式Iの化合物を製剤学的に許容されうる塩転化する、ことよって調製される。

【0032】この方法の実施態様(a)に従う式Iの酸と式I I Iの反応は、既知の方法で、例えば、不活性有機溶媒、例えば、ジメチルホルムアミドなどの中でヒドロキシベンズトリアゾールを使用して縮合剤、例えば、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカーボジイミドの存在下に約0℃~約室温において実施することができる。式I I Iの好ましい化合物は、Zが水素、t-ブチルジメチルシリルまたはt-ブチルジフェニルシリルであるものである。Zがトリ（低級アルキル）シリルである式I I Iの化合物を使用するとき、この基は反応の間に切り放され、そして式Iの化合物は直接得られる。他方において、Zがジアリール（低級アルキル）シリルである式I I Iの化合物を使用するとき、この基は反応生成物の中に残り、引き続いて既知の方法

で、例えば、フッ素イオンにより切り放さなくてはならない。

【0033】この方法の実施態様(b)に従う式I Vの化合物の接触水素化は、それ自体既知の方法において、例えば、不活性有機溶媒中で水素を使用して貴金属触媒の存在下に実施することができる。適当な不活性有機溶媒は、例えば、低級アルカノール、例えば、メタノール、エタノールなどである。触媒に関する、これは、例えば、適当な担体材料に支持することができる。白金、パラジウムまたはロジウム触媒ことができる。炭素担持パラジウムは好ましい触媒である。温度および圧力は臨界的ではないが、接触水素化は好ましくは室温においてにおいて大気圧下を実施する。

【0034】この方法の実施態様(c)に従う式Vのアミンと式V Iの酸との反応は、アミンを酸と不活性有機溶媒、例えば、芳香族炭化水素、ことにトルエンまたはキシレン中で約30℃〜約150℃の温度に、好ましくは反応混合物の還流温度に加熱することによって実施することができる。必要に応じて、加熱は第3有機塩基の存在下に実施することができる。あるいは、この反応は既知の方法でまず式V Iの酸を試薬、例えば、塩化オキサリルと反応させ、次いで式Vの化合物と第3有機塩基の存在下に縮合することによって実施する。この実施態様は、例えば、不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素、例えば、ジクロロメタンなど、芳香族炭化水素、例えば、トルエンなどまたはこのような溶媒の混合物の中で、約-25℃〜ほぼ室温の温度において実施することができる。

【0035】この方法の実施態様(d)に従う、式V I Iの化合物と酸またはハロトリ(低級アルキル)シラン、好ましくはハロトリメチルシランによる処理は既知の方法で実施することができる。こうして、例えば、式V I Iの化合物をハロゲン化水素、好ましい臭化水素で低級アルカン酸、好ましくは酢酸で、便利にはほぼ室温において処理するか、あるいはトリフルオロ酢酸で、不活性有機溶媒で不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタンなどの中で、便利にはほぼ室温において処理する。再び、例えば、式V I Iの化合物はハロトリ(低級アルキル)シランで不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素、例えば、ジクロロメタンなどの中で、便利にはほぼ室温において実施する。

【0036】この方法の実施態様(e)に従う式V I I Iの化合物と式I Xの化合物との反応は、既知の方法で実施することができる。例えば、この反応は不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素、例えば、クロロホルムなどの中で、シリル化剤、例えば、ビス(トリメチルシリル)アセトアミドの存在下に実施することができ、反応が起こった後、混合物を鉱酸、例えば、塩酸で酸性化する。この反応は適当には高い温度におい

で、例えば、約50〜60℃で実施する。

【0037】この方法の実施態様(f)に従う臭素化はそれ自体既知の方法に従い実施することができる。適当には、臭素化は臭素を使用して不活性有機溶媒、例えば、アルカン酸、例えば、酢酸などの中で実施し、臭素は便利にはハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタン中の溶液として導入する。臭素化は便利にはほぼ室温において実施する。

【0038】この方法の実施態様(g)に従う保護基の切り放しは、ペプチド化学においてそれ自体既知の方法に従い実施することができる。例えば、保護されたアミノ基のアミノ基への切り放しは、保護基が α -ブトキシカルボニルであるとき、鉱酸、例えば、塩酸またはトリフルオロ酢酸を使用するアシドリシスによるか、あるいは保護基がベンジルオキシカルボニルとき、接触水添分解によるか、あるいは保護基がフタロイルであるとき、ヒドラジノリシスにより実施することができる。再び、例えば、保護されたヒドロキシ基のヒドロキシ基への切り放しは、保護基が α -ブチルであるとき、アシドリシスによるか、あるいは保護基がベンジルであるとき、接触水添分解によるか、あるいは保護がエステルの形態、例えば、アセテートであるとき、塩基性化により実施することができる。なお再び、例えば、保護されたカルボキシ基の切り放しは、例えば、水性アルカリ金属水酸化物、例えば、水性水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを使用する塩基性化により実施することができる。

【0039】この方法の実施態様(h)に従う処理は既知の方法で実施することができる。こうして、例えば、この処理はハロゲン化水素、好ましくは臭化水素を使用して、低級アルカン酸、好ましくは酢酸の中で、便利にはほぼ室温において実施するか、あるいはトリフルオロ酢酸を使用して不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタンなどの中で、便利にはほぼ室温において実施する。再び、例えば、この処理はハロトリ(低級アルキル)シランを使用して不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタンなどの中で、便利にはほぼ室温において実施することができる。

【0040】この方法の実施態様(i)に従うアシル化は、それ自体既知の方法に従い、例えば、酸ハライド、例えば、アセチルハライド、または、好ましくは、酸無水物、例えば、酢酸無水物などを使用して、不活性有機溶媒中で塩基の存在下に実施することができる。塩基は好ましくは有機塩基、ことにピリジンであり、これは便利には過剰で使用するができ、こうして同時に溶媒として働くことができる。

【0041】R¹がフタルイミド(低級アルキル)またはスクシンイミド(低級アルキル)である式Iの化合物のこの方法の実施態様(j)に従う開環は、R¹がそれぞれ(2-カルボキシベンゾイル)アミノ(低級

13

アルキル) または 3-カルボキシプロピオンアミド-
(低級アルキル) である式 I の対応する化合物に導く。
開環は既知の方法で、例えば、水素化リチウムで既知の
方法で、例えば、低級アルカノール中で適当にはば室温
において処理することによって実施することができる。

【0042】この方法の実施態様 (k) に従い、式 I の
酸性化合物は塩基で処理することによって製剤学的に許
容されうる塩に転化することができ、そして式 I の塩基
性化合物は酸で処理することによって製剤学的に許容さ
れうる塩に転化することができる。このような処理は慣*

14

*用方法で実施することができる。

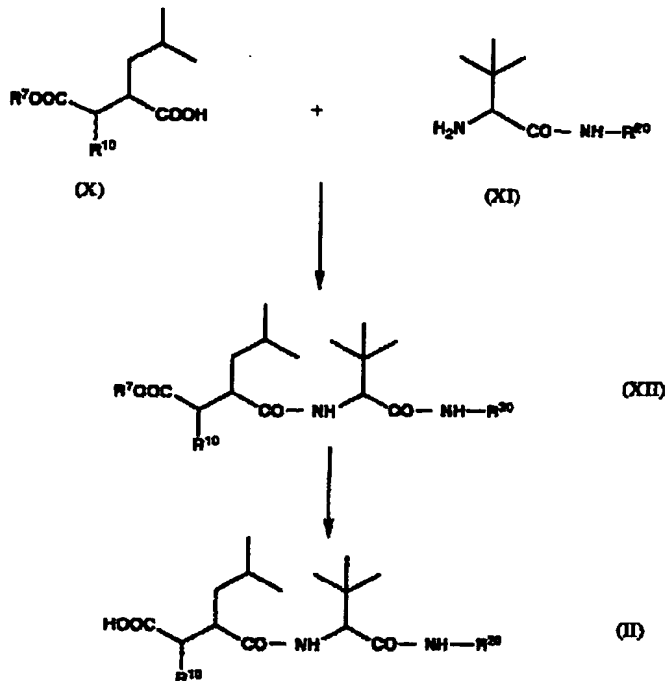
【0043】この方法の実施態様 (a) において出発物
質として使用する式 I I の酸は新規であり、そして本発
明のそれ以上の目的を形成する。

【0044】式 I I の酸は下の反応式 I に例示する手順
に従い調製することができ、ここで R¹⁰ および R²⁰ は上
に記載の意味を有し、そして R⁷ は保護基、例えば、t-
ブチル、ベンジルなどである；

反応式 I

【0045】

【化18】



【0046】反応式 I を見ると、第1段階において、式
X の酸を式 I X のアミンと縮合する。この縮合はペプ
チド化学においてそれ自体既知の方法に従い実施する
ことができる。こうして、例えば、この縮合はよく知られて
いる酸ハライド、酸無水物、活性化アミド、混合無水物
または活性化エステルの方法に従い実施することができ
る。好ましい手順において、縮合は活性化エステルの方
法に従い、とくにヒドロキシベンゾトリアゾールを使用
して縮合剤、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカー
ボジイミドの存在下に実施する。

【0047】次の段階において、式 X I I の化合物を保
護基 R⁷ の切り放しにより式 I I の酸に転化する。この
切り放しはそれ自体既知の方法に従い、例えば、R⁷ が
t-ブチルであるとき、酸、例えば、臭化水素で氷酢酸
またはトリフルオロ酢酸で処理するか、あるいは R⁷ が
ベンジルであるとき、水分解することによって実施す
る。

【0048】この方法の実施態様 (a) において出発物
質として使用する式 I I I の化合物は既知の化合物であ
る。

【0049】この方法の実施態様 (b) において出発物
質として使用する式 I V の化合物は新規であり、そして
本発明のそれ以上の目的を形成する。

【0050】式 I V の化合物は、式 I I の酸または R²⁰
がニトログアニノである対応する酸を O-ベンジルヒド
ロキシルアミンと反応させることによって調製するこ
とができる。この反応は慣用方法において、例えば、不活
性有機溶媒、例えば、塩素化脂肪族炭化水素、例えば、
ジクロロメタンなどの中で、縮合剤、例えば、ジ (1-
ベンゾトリアゾリル) カーボネートの存在下にはば室温
において実施することができる。

【0051】この方法の実施態様 (c) において出発物
質として使用する式 V のアミンは既知の化合物である
か、あるいは既知の化合物に類似する方法調製すること

15

ができる既知の化合物の類似体である。

【0052】この方法の実施態様(c)において出発物質として使用する式V Iの酸は新規であり、そしてまた本発明の目的を形成する。

【0053】式V Iの酸は下の反応式I Iに例示する手順に従い調製することができ、ここでR⁴およびR¹⁰は上に記載の意味を有し、R⁸は低級アルキルまたはアリ*

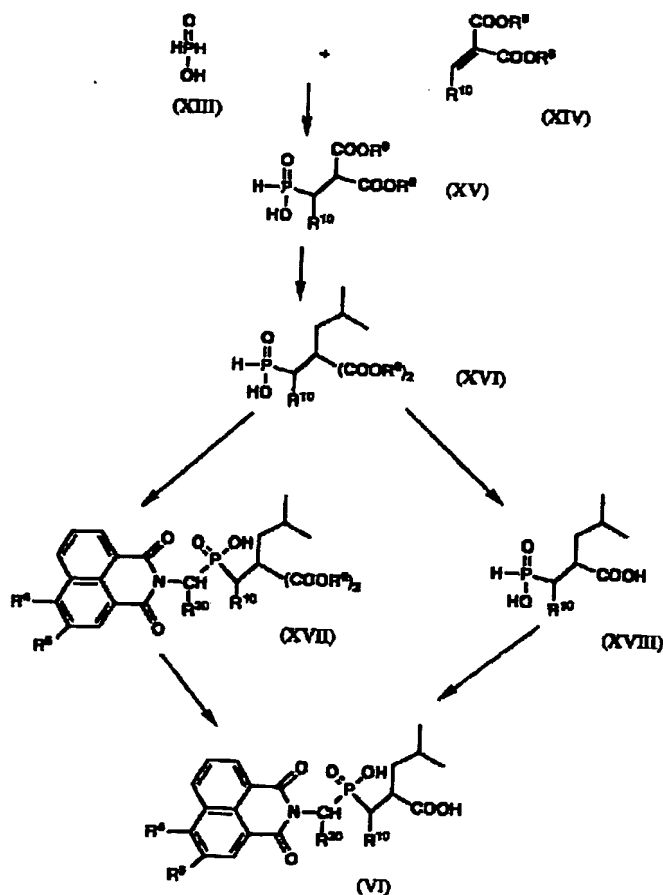
16

*ールー (低級アルキル) であり、そしてR⁸は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよい；

反応式I I

【0054】

【化19】



【0055】反応式I Iを見ると、第1段階において、式X I I Iの次亜リン酸を式X I Vの化合物と反応させて式X Vの化合物をフェニルジクロロホスフェートする。この反応は既知の方法で、例えば、不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素、例えば、ジクロロメタンなどの中で、シリル化剤、例えば、ビス(トリメチルシリル)アセトアミドおよびアミン、例えば、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアジニンの存在下に約0℃~ほぼ室温において実施し、反応の終了後、この混合物を、例えば、塩酸で酸性化する。

【0056】次いで、式X Vの化合物をイソブチルプロミドまたはイオダイドとの反応により式X V Iの化合物に転化する。この反応は慣用方法で、例えば、不活性有機溶媒、例えば、ジメチルスルホキシドなどの中で塩

基、例えば、アルカリ金属水素化物、例えば、水素化ナトリウムの存在下に、約5℃~ほぼ室温において実施する。

40 【0057】式X V Iの化合物は式X V I I化合物または式X V I I Iの化合物に転化することができる。さらに、式X V Iの化合物は、光学的異性体への分割を実施する適当な段階に存在する。

【0058】式X V Iの化合物の式X V I Iの化合物への転化は、この方法の実施態様(d)に従う式V I I Iの化合物と式I Xの化合物との反応に関して前に記載した方法に類似する方法で実施することができる。

【0059】次いで、式X V I Iの化合物を、既知の手順に従う加水分解および脱カルボキシ反応により、式V Iの酸に転化する。使用する実際の方法は、分子の中に

17

存在する置換基の性質に依存し、そしてこの分野において知られている。さらに、加水分解および脱カルボキシ反応はある種の環境において段階的に実施することができる。

【0060】式XVIの化合物の式VIIの化合物への転化は式VIIの化合物の式VIのへの転化に類似する方法で実施することができ、そして式VIIの化合物の式VIの化合物への転化は式XVIの化合物の式VIIのへの転化に類似する方法で実施することができる。

【0061】得られる式VIの酸は、必要に応じて、機能的に変更することができる。例えば、R⁴がベンジロキシでありそしてR⁵が水素である、式VIの酸は接触水素化して、R⁴がヒドロキシでありそしてR⁵が水素である、式VIの酸を生成することができ、そして後者*

18

*を臭素化して、R⁴がヒドロキシでありそしてR⁵が臭素である、式VIの酸を生成することができる。臭素化は、本発明により提供されるこの方法の実施態様(e)に関して前に記載した方法に類似する方法で実施することができる。

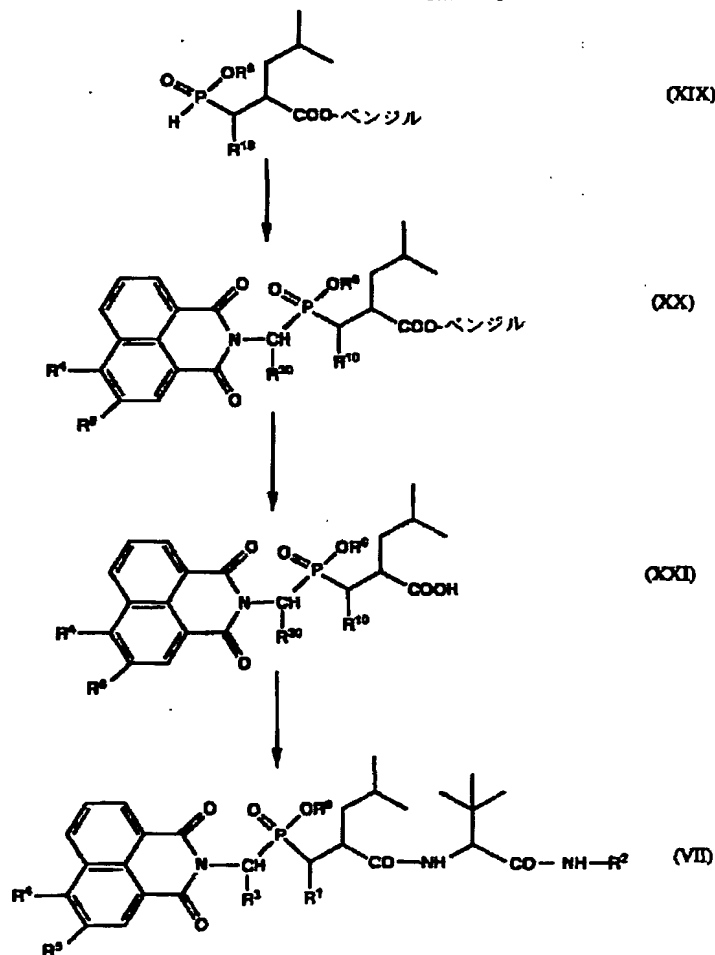
【0062】この方法の実施態様(c)において出発物質として使用する式VIIの化合物は新規であり、そして本発明のそれ以上の目的を形成する。

【0063】式VIIの化合物は下の反応式IIIに例示する手順に従い調製することができ、ここでR¹、R²、R³、R¹⁰、R²⁰およびR³⁰は上に記載の意味を有する：

反応式III

【0064】

【化20】



【0065】反応式IIIを見ると、第1段階において、式XIXの化合物を前述の式VIIと反応させて式XXの化合物を生成する。この反応は、式VIIの化合物と式IXの化合物との反応に関して前述の方法に

類似する方法で実施する。

【0066】次いで、式XXの化合物を慣用方法で接触水素化により脱ベンジルして式XXIの化合物を生成する。

【0067】引き続き、式XXIの化合物をペプチド化学においてそれ自体既知の方法に従い前述の式Vのアミンとカップリングしそして、必要に応じて、生成物の中に存在する保護されたアミノ、保護されたヒドロキシまたは保護されたカルボキシ基を既知の方法に従いアミノ、ヒドロキシまたはカルボキシ基に転化する。

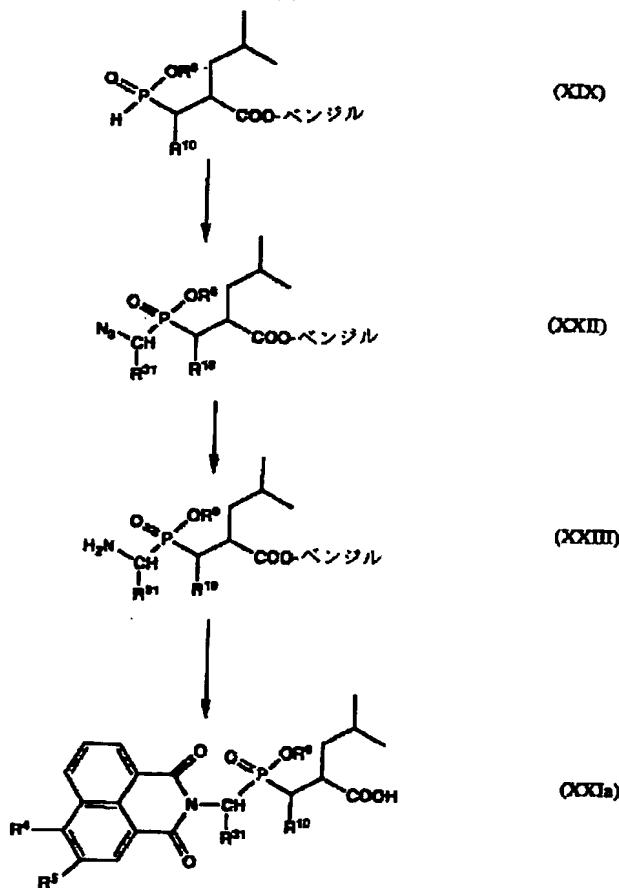
【0068】R⁹が保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換された低級アルキルである、式XXIの化合物の調製の別の手順は、下の反応式IVに例*

*示されており、ここでR⁴、R⁵、R⁶およびR¹⁰は上に記載の意味を有し、そしてR¹¹は、保護基が水添分解的に除去可能である保護基以外である、保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換された低級アルキルである：

反応式IV

【0069】

【化21】



【0070】反応式IVを見ると、式XXIの化合物を式R¹¹-CHO（式中R¹¹は上に記載の意味を有する）のアルデヒドと反応させ、得られる生成物の中に存在するヒドロキシ基を活性化し、そして活性化された生成物をアルカリ金属アジドと反応させることによって、式XXIIの化合物に転化する。これらの工程は既知の方法で実施する。例えば、式XXIの化合物とアルデヒドとの反応は不活性有機溶媒、例えば、芳香族炭化水素、例えば、トルエンなどの中で、塩基、例えば、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアジニンの存在下にほぼ室温において実施することができる。ヒドロキシ基の活性化は、アルカンスルホニルハライド、例えば、メタンスル

40

ホニルクロライドを使用して、酸結合剤、例えば、ピリジンなどの存在下に、不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素、例えば、ジクロロメタンなどの中で、約0℃～室温において、対応するアルカンスルホニルオキシ、例えば、メタンスルホニルオキシ化合物に転化することによって実施することができる。アルカリ金属アジド、好ましくはナトリウムアジドとの反応は、便利には、不活性有機溶媒、例えば、ジメチルホルムアミドなどの中で高温、例えば、約60～80℃の温度において実施する。

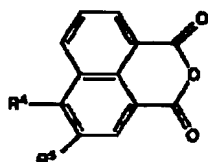
【0071】引き続き、式XXIIの化合物を、既知の方法で、例えば、不活性有機溶媒、例えば、低級アル

21

カノール、例えば、メタノールなどの中で、アルカンジチオール、例えば、1, 3-プロパンジチオールで、トリ（低級アルキル）アミン、例えば、トリエチルアミンなどの存在下に、ほぼ室温において処理することによって、式XXIIIの化合物に転化する。

【0072】次いで、式XXIIIの化合物を、一般式【0073】

【化22】



(XXIV)

【0074】式中、R⁴およびR⁵は上に記載の意味を有する、の化合物と反応させ、そして得られる反応生成物を脱ベンジルする。

【0075】式XXIIIの化合物と式XXIVの化合物との反応は既知の方法で、例えば、不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素、例えば、シクロメタンなどの中で、第3アミン、例えば、N-エチルモルホリンなどの存在下にほぼ室温において実施することができる。引き続き脱ベンジル反応は慣用方法で実施する。

【0076】得られる式XXIまたはXXIaの化合物は、必要に応じて、機能的に変更することができる。例えば、R⁴がベンジルオキシでありそしてR⁵が水素である、式XXIまたはXXIaの化合物は接触水素化して、R⁴がヒドロキシでありそしてR⁵が水素である、式XXIまたはXXIaの化合物に水素化することができ、そして後者を本発明により提供されるこの方法の実施態様(e)に関して前述の方法に類似する方法で臭素化して、R⁴がヒドロキシでありそしてR⁵が臭素である、式XXIまたはXXIaの化合物を生成することができる。

【0077】さらに、R³¹の中に存在する保護基は反応式IVにより例示される手順の任意の段階において相互に交換することができる。

【0078】この方法の実施態様(d)において出発物質として使用する式VIIの化合物は既知の化合物であるか、あるいは既知の化合物に対して同様な方法で調

22

製することができる既知の化合物の類似体である。

【0079】また、この方法の実施態様(d)において出発物質として使用する式IXの化合物は新規であり、そしてまた本発明のそれ以上の目的を形成する。

【0080】式IXの化合物は、例えば、前述の式XVIIの化合物を前述の式Vのアミンと反応させることによって調製することができる。この反応は本発明により提供されるこの方法の実施態様(c)に従う式Vのアミンと式VIの酸との反応に関して前に記載した方法に類似する方法で実施することができる。

【0081】前の反応式において出発物質として使用する式X、XI、XII、XIVおよびXIXの化合物および前述の式XXIVの化合物は既知の化合物であるか、あるいは既知の化合物に対して同様な方法で調製することができる既知の化合物の類似体であるか、あるいは下の実施例に記載するようにまたはその類似の方法で調製することができる。

【0082】前に述べたように、式Iの化合物およびそれらの製剤学的に許容されうる塩はコラゲナーゼ阻害因子である。本発明の化合物および塩の生体外コラゲナーゼ阻害活性は、ダイアー(Cayer) J-Mら、プロシーディングス・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proc. Natl. Acad. Sci.) USA (1976)、73 945の方法に従い、ヒト滑膜の線維芽細胞の培養から得られたコラゲナーゼを使用して、トリプシンの処理によりコンディショニングした培地中の前コラゲナーゼの活性化後、実証することができる。基質としてラットの尾の腱からの¹⁴C-アセチル化コラーゲンI型を使用し、そしてジョンソン-ウィント(Johnson-Wint)、B、アナリティカル・バイオケミストリー(Anal. Biochem.) (1980)、104、175のマイクロタイタープレートのアッセイをもちいて、コラゲナーゼ活性を測定した。IC₅₀は、基質の切断および可溶化を酵素単独により達成されるものの50%に減少する、酵素の消化における本発明の化合物または塩の濃度である。

【0083】上の試験において本発明の代表的な化合物および塩を使用して得られた結果を、下表Iに要約する：

【0084】

【表1】

表 I

式 I の化合物	I C ₅₀ (nM)
A	4
B	4
C	9
D	2
E	0.5
F	0.9
G	1.9
H	0.5

化合物A: N¹ - [(R) - [ヒドロキシカルバモイルメチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - バリンアミド;

化合物B: N¹ - [2 (RまたはS) - [[(5 - プロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジオキソ - 1 H - ベンズ [d, e] イソキノル - 2 - イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - バリンアミド;

化合物C: N¹ - [2 (RまたはS) - [[(R) - (アミノ) [(5 - プロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジオキソ - 1 H - ベンズ [d, e] イソキノル - 2 - イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - バリンアミド;

化合物D: N¹ - [2 (RまたはS) - [1 (S) - (ヒドロキシカルバモイル) エチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - バリンアミド;

化合物E: N¹ - [2 (R) - [1 (RまたはS) - (ヒドロキシカルバモイル) - 2 - フタルイミドエチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - バリンアミド;

化合物F: N¹ - [2 (R) - [1 (RまたはS) - (ヒドロキシカルバモイル) - 4 - (メトキシカルボニル) プチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - バリンアミド;

化合物G: N¹ - [2 (R) - [1 (RまたはS) - (ヒドロキシカルバモイル) - 4 - フェニルプチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - バリンアミド;

化合物H: N¹ - [2 (R) - [1 (RまたはS) - (ヒドロキシカルバモイル) - 2 - スクシンイミドエチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - バリンアミド。

【0085】式Iの化合物およびそれらの前述の塩類は、薬物として、例えば、製薬学的調製物の形態で使用できる。製薬学的調製物は、経口的に、例えば、錠剤、

被覆錠剤、糖剤、硬質および軟質のゼラチンのカプセル剤、溶液、乳濁液または懸濁液の形態で投与することができる。しかしながら、それらは、また、直腸内に、例えば、坐薬の形態で、あるいは非経口的に、例えば、筋肉内に、あるいは静脈内に、例えば、注射溶液の形態で実施することができる。

【0086】製剤学的調製物を調製するために、式Iの化合物およびそれらの前述の塩類は、治療的に不活性な、無機または有機の担体で配合することができる。ラクトース、トウモロコシ澱粉またはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩類を、例えば、錠剤、被覆錠剤、糖剤および硬質ゼラチンカプセル剤のためのこのような担体として使用できる。軟質ゼラチンカプセル剤のために適当な担体は、例えば、植物性油、ワックス、脂肪、半固体および液体のポリオールなどである。活性物質の性質に依存して、担体は不必要であるが、軟質ゼラチンの場合において一般に必要である。溶液およびシロップ剤の調製に適当な担体は、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコースなどである。注射溶液のために適当な担体は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などである。坐薬に適当な担体は、例えば、天然油および硬化油、ワックス、半液体または液体のポリオールなどである。

【0087】製薬学的調製物は、また、防腐剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味剤、浸透圧変更塩類、被覆剤または酸化防止剤を含有することができる。

【0088】式Iの化合物またはそれらの上に定義した塩類および治療的に不活性の担体を含有する薬物、ならびにこのような薬物を調製する方法は、また、本発明の目的である。この方法は、式Iの化合物またはそれらの上に定義した塩類を治療的に不活性の担体および、必要に応じて、1または2以上の他の治療的に活性な物質と一緒に、製剤学的形態にすることからなる。

【0089】前述したように、式Iの化合物およびそれらの上に定義した塩類は、変性の関節の病気の抑制または予防において、あるいは侵入性腫瘍、アテローム性動

尿硬化症または多発性硬化症の処置において使用することができる。投与量は広い限界内で変化することができるが、もちろん、各特定の場合における個々の要求に適合させる。一般に、大人への経口的投与の場合において、約5mg〜約30mg、好ましくは約10mg〜約15mgの一日量は適当であるが、ちょうど上に記載した上限は、必要とするとき、越えることができる。1日量は単一の投与量としてまたは分割した投与量で投与することができる。

【0090】次の実施例によって、本発明をさらに説明する。これらの実施例において、すべての温度はセ氏度である。

【0091】

【実施例】

実施例1

150mlのエタノール中の1.93gのN¹-[2(R)-[ベンジルオキシカルバモイルメチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドの溶液を、590mgの5%の炭素担持パラジウムの存在下に1.5時間水素化した。触媒を濾過により除去し、そして溶液を蒸発させると、1.52gのN¹-[2(R)-[ヒドロキシカルバモイルメチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体として得られた；

nmr (MeOD) : 4.22 (s, 1H) ; 3.0-2.9 (m, 1H) ; 2.73 (s, 3H) ; 2.3 (d, d, 1H, J=14.8) ; 2.16 (d, d, 1H, J=14.6) ; 1.62-1.42 (m, 2H) ; 1.24-1.13 (m, 1H) ; 0.99 (s, 9H) ; 0.94 (d, 3H) ; 0.88 (d, 3H) ; MS : 316 (M+H)⁺.

【0092】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 3.3gの4-t-ブチル2(R)-イソブチルスクシネートおよび2.1gの(S)-t-ブチルグリシンメチルアミドを50mlのジメチルホルムアミド中に溶解し、そしてこの溶液を0℃に冷却した。2.66gのヒドロキシベンゾトリアゾールおよび3.25gのN, N'-ジシクロヘキシルカーボジイミドを添加した。この混合物を室温に加温し、そして一夜攪拌した。ジシクロヘキシル尿素を濾過により除去し、そしてこの混合物を蒸発させると、薄いオレンジ色の油状が得られ、これをジクロロメタン中に溶解した。有機相を5%のクエン酸溶液、5%の重炭酸ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発により除去すると、オレンジ色泡が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、3%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、N¹-[2(R)-[t-ブトキシカルボニルメチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色泡として得られ

た；

nmr (CDCl₃) : 6.55-6.48 (m, 2H) ; 4.32 (d, 1H, J=10) ; 2.8 (d, 3H, J=5) ; 2.76-2.65 (m, 1H) ; 2.58 (d, d, 1H, J=15, 10) ; 2.34 (d, d, 1H, J=15.5) ; 1.6-1.45 (m, 2H) ; 1.43 (s, 9H) ; 1.3-1.27 (m, 1H) ; 1.0 (s, 9H) ; 0.9 (d, 3H, J=5) ; 0.86 (d, 3H, J=5)。

【0093】(11) N¹-[2(R)-[t-ブトキシカルボニルメチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドを7mlの水酢酸中に溶解し、そして10.5mlの水酢酸中の4モルの臭化水素の溶液で処理した。室温において1.5時間攪拌した後、この混合物を蒸発させ、そして生ずるガムを各回100mlのトルエンで3回再蒸発させた。残留物をジエチルエーテル中に溶解し、そして5%の重炭酸ナトリウム溶液で2回抽出した。水性抽出液を塩酸でpH2に酸性化し、そしてジクロロメタンで2回抽出した。一緒にした有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、3.26gのN¹-[2(R)-[カルボキシメチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが得られた。

【0094】(111) 2.4gの前述の白色泡を60mlの乾燥ジクロロメタン中に溶解し、そしてこの溶液を0℃に冷却した。0.65mlのピリジンおよび3.38gのジ(1-ベンゾトリアゾリル)カーボネートを次いで順次に添加した。この混合物を0℃において1時間攪拌し、次いで1.18gのO-ベンジルヒドロキシルアミンを添加した。この溶液を室温に加温し、そして一夜攪拌した。この混合物を5%の重炭酸ナトリウム溶液、2モルの塩酸および飽和塩化ナトリウム溶液で3回抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、白色泡が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、2.26gのN¹-[2(R)-[ベンジルオキシカルバモイルメチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色泡として得られた；

nmr (CDCl₃) : 9.3 (s, 1H) ; 7.35 (s, 5H) ; 6.78 (d, 1H, J=8) ; 6.28 (br, s, 1H) ; 4.86 (s, 2H) ; 4.24 (d, 1H, J=8) ; 3.0-2.8 (m, 1H) ; 2.76 (d, 3H, J=5) ; 2.42-2.14 (m, 2H) ; 1.56-1.42 (m, 2H) ; 1.27-1.15 (m, 1H) ; 0.99 (s, 9H) ; 0.88 (d, 3H, J=6) ; 0.85 (d, 3H, J=6) ; MS : 406 (M+H)⁺.

【0095】実施例2

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法にお

27

いて、300mgのN¹-[2(RまたはS)-[1(S)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、230mgのN¹-[2(RまたはS)-[1(S)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、異性体1、が灰色の固体として得られ、そして300mgのN²-[2(RまたはS)-[1(S)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、異性体2、から、215mgのN²-[2(RまたはS)-[1(S)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、異性体2、灰色の固体として得られた。

【0096】これらの異性体のための核磁気共鳴および質量スペクトルは、次の通りである：

異性体1：

Nmr (CD₃OD) : 4.1 (s, 1H) ; 2.75-2.64 (m, 4H) ; 2.36-2.27 (m, 1H) ; 1.65-1.42 (m, 2H) ; 1.32-1.12 (m, 4H) ; 1.02 (s, 9H) ; 0.95 (d, 3H, J=5) ; 0.9 (d, 3H, J=5) ; MS : 330 (M+H)⁺。

【0097】異性体2：

Nmr (CD₃OD) : 4.27 (s, 1H) ; 2.72-2.62 (m, 4H) ; 2.32-2.22 (m, 1H) ; 1.58-1.45 (m, 1H) ; 1.43-1.28 (m, 1H) ; 1.13-1.05 (m, 4H) ; 1.02 (s, 9H) ; 0.89 (d, 3H, J=5) ; 0.83 (d, 3H, J=5) ; MS : 330 (M+H)⁺。

【0098】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 18.78gのトリフルオロメタンスルホン酸無水物を、190mlのジクロロメタン中のベンジル(S)-ラクテートおよび3.51gのピリジンの攪拌した溶液に0℃において滴々添加した。この混合物を0℃においてさらに2.5時間攪拌し、次いで水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして体積を100mlに減少した。この溶液を、110mlのジメチルホルムアミド中の9.6gのジ-t-ブチルマロネートおよび1.33gの80%の水素化ナトリウムの攪拌した溶液に0℃において滴々添加した。この混合物を室温において72時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を酢酸エチル中に溶解した。この溶液を5%の重炭酸ナトリウム溶液、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、油が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、5%の酢酸エチル/n-ヘキサンで溶離する

28

と、9.75gの1-ベンジル-3-t-ブトキシカルボニル-4-t-ブチル-2(S)-メチルスクシネートが黄色油として得られた；

nmr (CDCl₃) : 7.38-7.34 (m, 5H) ; 5.15 (dd, 2H, J=20, 15) ; 3.55 (d, 1H, J=15) ; 3.17-3.07 (m, 1H) ; 1.45 (s, 9H) ; 1.43 (s, 9H) ; 1.23 (d, 3H, J=7) ; MS : 379 (M+H)⁺。

【0099】(11) 1.16gの80%の水酸化ナトリウムを、75mlのジメチルホルムアミド中の9.72gの1-ベンジル-3-t-ブトキシカルボニル-4-t-ブチル-2(S)-メチルスクシネートの攪拌した溶液に添加した。発泡が止んだ後、7.09gのヨウ化イソブチルを添加し、そして溶液を80℃において5時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を酢酸エチル中に溶解した。この混合物を5%の重炭酸ナトリウム溶液、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、油が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、4.9gの1-ベンジル-4-t-ブチル-3-t-ブトキシカルボニル-3-イソブチル-2(S)-メチルスクシネートが油として得られた；

nmr (CDCl₃) : 7.38-7.30 (m, 5H) ; 5.14 (d, d, 2H, J=20, 12) ; 3.16 (q, 1H, J=7) ; 1.92-1.7 (m, 3H) ; 1.45 (s, 18H) ; 1.34 (d, 3H, J=7) ; 0.9 (d, 3H, J=6) ; 0.86 (d, 3H, J=6) ; MS : 435 (M+H)⁺。

【0100】(111) 6.67gの1-ベンジル-4-t-ブチル-3-t-ブトキシカルボニル-3-イソブチル-2(S)-メチルスクシネートを40mlのトリフルオロ酢酸と2時間攪拌し、この混合物を蒸発させ、そして残留物をトルエン中に溶解し、そして3時間還流加熱した。溶媒を蒸発により除去すると、4.2gの1-ベンジル-3(RS)-イソブチル-2(S)-メチルスクシネートが黄色油として得られた；Rf 0.83。

【0101】(1v) 実施例1の(1)～(11)に記載する方法に類似する方法において、5.3gの1-ベンジル-3(RS)-イソブチル-2(S)-メチルスクシネートから、2.4gのN¹-[2(RS)-[1(S)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドがジアステレオマーの混合物として得られた。

【0102】異性体をダイナマックス(Dynamax) 60Aの調製用HPLCにより移動相としてn-ヘキサン中の10%のイソプロパノールを使用して15ml/分の流速で分離した。908mgの異性体1(保持

29

時間14分)および300mgの異性体2(保持時間17分)が得られた。

【0103】これらの異性体のための核磁気共鳴および質量スペクトルは、次の通りである：

異性体1：

Nmr (CDCl₃) : 9.63 (br, s, 1H) ; 7.43-7.30 (m, 5H) ; 6.45-6.30 (m, 2H) ; 4.35 (br, s, 2H) ; 4.12 (d, 1H, J=8) ; 2.66 (d, 3H, J=5) ; 2.58-2.48 (m, 1H) ; 2.43-2.30 (m, 1H) ; 1.65-1.48 (m, 2H) ; 1.3-1.2 (m, 1H) ; 1.16 (d, 3H, J=7) ; 1.02 (s, 9H) ; 0.96-0.88 (m, 6H) ; MS : 420 (M+H)⁺。

【0104】異性体2：

Nmr (CDCl₃) : 9.43 (s, 1H) ; 7.43-7.32 (m, 5H) ; 6.85 (d, 1H, J=9) ; 6.5 (br, q, 1H, J=4) ; 4.93 (s, 2H) ; 4.3 (d, 1H, J=9) ; 2.74 (d, 3H, J=4) ; 2.72-2.63 (m, 1H) ; 2.43-2.33 (m, 1H) ; 1.57-1.32 (m, 2H) ; 1.18-1.05 (m, 4H) ; 1.01 (s, 9H) ; 0.85 (d, 3H, J=7) ; 0.8 (d, 3H, J=7) ; MS : 420 (M+H)⁺。

【0105】実施例3

2mlの乾燥ジクロロメタン中の132mgのN²-[2 (RまたはS) - [[(RS) - (エトキシ) - [(5-プロモ-2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドおよび2mlのトリフルオロ酢酸の混合物を、室温において一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をメタノールおよびジクロロメタンの1:1混合物から2回蒸発させ、そして残留固体を乾燥ジエチルエーテル中の粉碎し、そして真空乾燥すると、90mgのN²-[2 (RまたはS) - [[(5-プロモ-2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが黄色固体として得られた；

nmr (d₆-DMSO) : 8.68 (d, 1H, J=8) ; 8.52 (d, 1H, J=8) ; 8.49 (s, 1H) ; 7.92-7.83 (m, 2H) ; 7.63 (d, 1H, J=10) ; 4.42 (d, 2H, J=8) ; 4.15 (d, 1H, J=10) ; 3.95-3.05 (br) ; 2.95-2.8 (m, 1H) ; 2.55 (d, 3H, J=4) ; 2.12-1.98 (m, 1H) ; 1.86-1.73 (m, 1H) ; 1.55-1.32 (m, 3

30

H) ; 0.96-0.75 (m, 15H) ; MS : 624, 626。

【0106】出発物質は次のようにして調製した：

(i) 20mlのジクロロメタン中の1.37gの2 (RまたはS) - [[(RS) - (エトキシ) (フタルイミドメチル) ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリルを0℃に冷却した。次いで、0.29mlのピリジンおよび1.52gのジ(1-ベンゾトリアゾリル) カーボネートを順次に添加した。この混合物を0℃において1時間攪拌し、次いで0.52gの(S) - t-ブチルグリシンN-メチルアミドを添加した。この混合物を室温に加温し、そして一夜攪拌した。この溶液をジクロロメタンで希釈し、5%の重炭酸ナトリウム溶液で3回、2モルの塩酸で1回そして飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、3%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、952mgのN²-[2 (RまたはS) - [[(RS) - (エトキシ) フタルイミドメチル] (ホスフィニル)] メチル] -4-メチルパレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色泡として得られた；

nmr (CDCl₃) : 7.94-7.72 (m, 4H) ; 6.85-6.55 (m, 1H) ; 6.18-6.0 (m, 1H) ; 4.3-4.05 (m, 5H) ; 2.94-2.76 (m, 4H) ; 2.36-2.13 (m, 1H) ; 2.05-1.85 (m, 2H) ; 1.7-1.58 (m, 1H) ; 1.56-1.46 (m, 1H) ; 1.45-1.26 (m, 3H) ; 1.06-0.85 (m, 15H) ; MS : 508 (M+H)⁺。

【0107】(ii) 10mlのエタノール中の820mgのN²-[2 (RまたはS) - [[(RS) - (エトキシ) フタルイミドメチル] (ホスフィニル)] メチル] -4-メチルパレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドおよび0.23mlのヒドラジン水和物の溶液を、室温において一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をトルエンから3回蒸発させた。残留物を10mlのジクロロメタンおよび0.4mlの水酢酸の混合物中に溶解し、そしてこの溶液を室温において2時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、そして残留物をジエチルエーテルと5%のクエン酸溶液との間に分配した。水性相をジエチルエーテルで洗浄し、濃アンモニア溶液で中和し、そして水性相をジクロロメタンで2回抽出した。有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、そして10mlのジクロロメタンの中に再溶解した。0.13mlのN-エチルモルホリンおよび300mgの4-ベンジルオキシ-1, 8-ナフトン酸無水物を順次に添加し、そしてこの混合物を室温において2日間攪拌した。この溶液を2モルの塩酸、5%の重炭酸ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム

31

溶液で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、3%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、433mgのN²-[2(RまたはS)-[[(RS) - (エトキシ) 6-ベンジルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが黄色固体として得られた;

¹H NMR (CDCl₃): 8.68-8.58 (m, 3H); 7.76-7.7 (m, 1H); 7.56-7.4 (m, 4H); 7.16 (d, d, 1H, J=8.4), 7.08 (d, 0.6H, J=10); 6.9 (d, 0.4, J=10); 6.23-5.96 (m, 1H); 5.4 (s, 2H); 4.78-4.7 (m, 1H); 4.56-4.48 (m, 1H); 4.34-4.15 (m, 3H); 3.08-2.85 (m, 1H); 2.8 (d, 1H, J=5); 2.72 (d, 2H, J=5); 2.45-2.28 (m, 1H); 2.2-1.95 (m, 1H); 1.8-1.66 (m, 2H); 1.63-1.4 (m, 2H); 1.34 (q, 2H, J=6); 1.0 (s, 6H); 0.95 (s, 3H); 0.92-0.85 (m, 6H); MS: 664 (M+H)⁺.

【0108】 (111) 40mlのエタノール中の400mgのN²-[2(RまたはS)-[[(RS) - (エトキシ) 6-ベンジルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドの溶液を、100mgの10%の炭素担持パラジウム触媒の存在下に水素化した。触媒を濾過により除去し、濾液を蒸発させ、そして残留物をトルエンから2回蒸発させると、334mgのN²-[2(RまたはS)-[[(RS) - (エトキシ) 6-ベンジルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体として得られた;

¹H NMR (CDCl₃): 11.1 (brs, 1H); 8.38-8.32 (m, 1H); 7.83-7.72 (m, 2H); 7.23-6.95 (m, 3H); 6.64-6.56 (m, 1H); 6.06-5.9 (m, 1H); 4.88-4.73 (m, 1H); 4.45-4.26 (m, 2H); 4.25-4.13 (m, 2H); 3.05-2.9 (m, 1H); 2.8-2.75 (m, 3H); 2.72-2.52 (m, 1H); 2.4-2.08 (m, 1H); 1.8-1.4 (m, 6H); 1.02-0.88 (m, 15H); MS: 574 (M+H)⁺.

【0109】 (1v) 10mlの乾燥ジクロロメタン中

32

の300mgのN²-[2(RまたはS)-[[(RS) - (エトキシ) 6-ベンジルオキシ-2, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドの溶液を0℃に冷却し、そして2mlのジクロロメタン中の83mgの臭素の溶液を添加した。10分後、この溶液を5%の重炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、350mgのN²-[2(RまたはS)-[[(RS) - (エトキシ) 6-ベンジルオキシ-2, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが黄色固体として得られた;

¹H NMR (CDCl₃): 10.5-10.2 (brs, 1H); 8.5-8.42 (m, 1H); 8.3 (d, 1H, J=9); 7.53-7.46 (m, 1H); 6.95 (d, 0.6H, J=8); 6.68 (d, 0.4H, J=8); 6.02-5.85 (m, 1H); 4.92-4.77 (m, 1H); 4.46-4.22 (m, 4H); 3.08-2.95 (m, 1H); 2.83 (d, 3H, J=5); 2.7-2.51 (m, 1H); 2.43-2.12 (m, 1H); 1.84-1.45 (m, 8H, (6H+H₂O)); 1.06-0.92 (m, 15H); MS: 651, 653.

【0110】 実施例4

実施例3の最初の節に記載する方法に類似する方法において、600mgのN²-[2(RまたはS)-[[(RS) - (エトキシ) 6-ベンジルオキシ-2, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミド、実施例3(111)に記載するように調製した、から、411mgのN²-[2(RまたはS)-[[(RS) - (エトキシ) 6-ベンジルオキシ-2, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが黄色泡として得られた;

¹H NMR (d₆DMSO): 11.98 (brs, 1H); 8.56 (d, 1H, J=8); 8.52 (d, 1H, J=8); 8.4 (d, 1H, J=8); 7.9 (q, 1H, J=5); 7.8 (t, 1H, J=6); 7.63 (d, 1H, J=10); 7.18 (d, 1H, J=8); 4.44 (d, 2H, J=9); 4.15 (d, 1H, J=10); 4.10-3.10 (brs); 2.95-2.82 (m, 1H); 2.56 (d, 3H, J=5); 2.12-2.0 (m, 1H); 1.85-1.72 (m, 1H); 1.55-1.32 (m, 3H); 0.8

33

6-0.78 (m, 15H); MS: 546 (M+H)⁺.

【0111】実施例5

2モルのアミノ酸中の4モルの臭化水素酸中の550mgのN¹-(N-ベンジルオキシカルボニル-4-アミノブチル)-N²-[2(RまたはS)-[[(RS)- (エトキシ)-[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドの溶液を、室温において1時間撹拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留油をトルエンから蒸発させた。メタノール、次いでジエチルエーテルを添加し、形成した沈澱を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして真空乾燥すると、462mgのN¹-(4-アミノブチル)-N²-[2(RまたはS)-[[(RS)- (エトキシ)-[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドハイドロプロミドが薄いオレンジ色の固体として得られた;

nmr (d₆DMSO): 8.53 (t, 4H, J=7); 8.04 (t, 1H, J=5); 7.94 (t, 2H, J=7); 7.72 (br s, 2H); 7.65 (d, 1H, J=9); 5.26 (br s); 4.48 (d, 2H, J=9); 4.15 (d, 1H, J=9); 3.15-2.72 (m, 5H); 2.16-2.0 (m, 1H); 1.9-1.75 (m, 1H); 1.58-1.35 (m, 7H); 0.92-0.78 (m, 15H); MS: 586 (M+H)⁺.

【0112】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 100mlの乾燥ジクロロメタン中の5gのN-(t-ブトキシカルボニル)-t-ブチルグリシンおよび1.75mlのピリジンの溶液を0℃に冷却し、そして9.14gのジ(1-ベンゾトリアゾリル)カーボネートを撹拌しながら添加した。1時間後、10mlのジクロロメタン中の5.42gのN¹-ベンジルオキシカルボニル-1,4-ジアミノブタンおよび1.75mlのピリジンの溶液を添加し、そしてこの混合物を室温において一夜撹拌した。この混合物を5%の重炭酸ナトリウム溶液で2回、2モルの塩酸で1回そして水で1回洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発により除去すると、8.4gのN¹-(4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ブチル)-N²-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチルバリンアミドが白色泡として得られた;

nmr (CDCl₃): 7.35 (s, 5H); 6.38 (br. s, 1H); 5.4-5.08 (m, 4H); 3.97-3.83 (m, 1H); 3.30-3.1 (m, 4H); 1.5 (br. s, 4H); 1.42 (s, 9

34

H); 0.96 (s, 9H); MS: 436 (M+H)⁺.

【0113】(1) 50mlの4モルの塩酸/酢酸エチル中の1.6gのN¹-(4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ブチル)-N²-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチルバリンアミドの溶液を室温において2時間撹拌した。溶媒を蒸発により除去すると、1.42gの白色泡が得られ、次いでこれを実施例3(1)に記載する方法に類似する方法で1.58gのN¹-[2(RまたはS)-[[(RS)- (エトキシ)-[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル]-4-メチルバリン酸と反応させると、1.45gのN¹-(N-ベンジルオキシカルボニル-4-アミノブチル)-N²-[2(RまたはS)-[[(RS)- (エトキシ)-[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-L-バリンアミドが白色泡として得られた;

nmr (CDCl₃): 8.64 (d, 2H, J=6); 8.27-8.22 (m, 2H); 7.82-7.74 (m, 2H); 7.38-7.27 (m, 5H); 6.77 (d, 0.33H, J=9); 6.84 (d, 0.66H, J=9); 6.25 (br. s, 0.33H); 6.07 (br. s, 0.66H); 5.13-4.95 (m, 3H); 4.78-4.67 (m, 1H); 4.55-4.43 (m, 1H); 4.3-4.06 (m, 3H); 3.29-3.07 (m, 4H); 3.05-2.8 (m, 1H); 2.43-2.26 (m, 1H); 2.17-1.94 (m, 1H); 1.78-1.62 (m, 3H); 1.6-1.25 (m, 8H); 1.0-0.83 (m, 15H); MS: 749 (M+H)⁺.

【0114】実施例6

20mlの80%のアミノ酸中の300mgのN¹-(4-ニトログアニジノブチル)-N²-[2(RまたはS)-[[(RS)- (エトキシ)-[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-L-バリンアミドの溶液を、30mgの10%の炭素担持パラジウム触媒の存在下に水素化した。触媒を濾過により除去し、濾液を蒸発乾固し、残留物を5mlのジクロロメタンおよび5mlのトリフルオロ酢酸中に溶解し、そしてこの溶液を室温において一夜撹拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を2mlのメタノールおよび2mlのジクロロメタンから2回そして2mlのジクロロメタンから2回蒸発させた。残留固体をジエチルエーテルで粉砕し、濾過し、そして真空乾燥すると、180mgのN¹-(4-グアニジノブチル)-N²-[2(RまたはS)-[[(RS)- (エトキシ)-[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-

35

1H-ベンズ [d, e] イソキノリン-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -3-メチル-L-パリンアミドトリフルオロアセテートが得られた;

nmr (d_6 DMSO) : 8.53 (t, 4H, J=8); 8.03 (t, 1H, J=7); 7.92 (t, 2H, J=8); 7.75 (br. s, 1H); 7.1 (br. s, 3H); 4.42 (d, 2H, J=10); 4.07 (d, 1H, J=7); 3.14-2.72 (m, 5H); 2.12-1.98 (m, 1H); 1.85-1.72 (m, 1H); 1.6-1.25 (m, 8H); 0.95-0.7 (m, 15H); MS: 629 (M+H)⁺.

【0115】出発物質は次のようにして調製した:

(i) 10mlのエタノール中の1gのN¹- (N-ベンジロキシカルボニル-4-アミノブチル) メチルパリンアミドの溶液を、100mgの5%の炭素担持パラジウム触媒の存在下に1時間水素化した。触媒を濾過により除去し、342mgの3, 5-ジメチル-N-ニトロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミドを濾液に添加し、そしてこの混合物を12時間還流加熱した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をジクロロメタン中に溶解した。この溶液を2モルの塩酸および5%の重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、白色泡が得られた。これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、5%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、538mgのN¹- (t-ブトキシカルボニル) -N¹- [4- (ニトログアニジノ) ブチル] -3-メチルパリンアミドが白色泡として得られた;

nmr (CDCl₃) : 8.55 (br. s, 1H); 7.68 (br. s, 2H); 6.66 (br. s, 1H); 5.26 (br. s, 1H); 3.95 (br. s, 1H); 3.55-3.2 (m, 4H); 1.66-1.54 (m, 4H); 1.43 (s, 9H); 1.0 (s, 9H); MS: 389 (M+H)⁺.

【0116】(ii) 500mgのN¹- (t-ブトキシカルボニル) -N¹- [4- (ニトログアニジノ) ブチル] -3-メチルパリンアミドを、実施例3 (i) に記載する方法に類似する方法で、554mgの2 (RまたはS) - [[(RS) - (エトキシ) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノリン-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパリン酸と反応させると、322mgのN¹- (4-ニトログアニジノブチル) -N¹- [2 (RまたはS) - [[(RS) - (エトキシ) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノリン-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色泡として得られた;

nmr (CDCl₃) : 8.62 (d, 2H, J=7); 50

35

8.32-8.25 (m, 2H); 7.83-7.75 (m, 2H); 7.65 (br, 1H); 7.15-6.88 (m, 2H); 4.84-4.72 (m, 1H); 4.52-4.4 (m, 1H); 4.3-4.15 (m, 3H); 3.48 (q, 2H, J=7); 3.3-2.8 (m, 3H); 2.5-2.22 (m, 2H); 1.6-1.18 (m, 14H); 1.02-0.8 (m, 15H); MS: 702 (M+H)⁺.

【0117】実施例7

10 1mlの氷酢酸および4mlの氷酢酸中の45%の臭化水素中の500mgの[N¹- [2 (RまたはS) - [[(RS) - (エトキシ) [5-t-ブトキシカルボニルアミノ-1- (RS) - (2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズ [d, e] イソキノリン-2-イル) ペンチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの溶液を、室温において4時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をトルエンから2回蒸発させると、薄い黄色粉末がジアステレオマーの混合物として得られた。ジアステレオマーをスフェンソープ (Sphenosorb) S5カラムの逆相調製用HPLCにより50%のメタノール/0.05モルのアンモニウムホルメートを移動相として使用して8ml/分の流速で分離すると、次のものが得られた:

(i) 78mgのN¹- [2 (RまたはS) - [[[5-アミノ-1 (RまたはS) - (2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズ [d, e] イソキノリン-2-イル) ペンチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、異性体1; 保持時間22分; nmr (CD₃OD) : 8.56 (d, 1H, J=6); 8.50 (d, 1H, J=6); 8.32 (t, 2H, J=7); 7.81 (t, 1H, J=7); 7.73 (t, 1H, J=7); 5.36-5.25 (m, 1H); 4.16 (s, 1H); 3.02-2.82 (m, 3H); 2.7 (s, 3H); 2.48-2.33 (m, 1H); 2.2-1.98 (m, 3H); 1.78-1.64 (m, 3H); 1.60-1.35 (m, 4H); 0.97 (s, 9H); 0.9 (d, 3H, J=6); 0.85 (d, 3H, J=6); MS: 601 (M+H)⁺; および

(ii) 70mgのN¹- [2 (RまたはS) - [[[5-アミノ-1 (RまたはS) - (2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズ [d, e] イソキノリン-2-イル) ペンチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、異性体2; 保持時間34分; nmr (CD₃OD) : 8.58 (d, 2H, J=7); 8.36-8.29 (m, 2H); 7.85-7.75 (m, 2H); 5.4-5.26 (m, 1H); 4.18 (s, 1H); 2.96-2.84 (m, 3H); 2.68 (s, 3

37

H); 2.47-2.32 (m, 2H); 2.19-2.04 (m, 1H); 1.92-1.65 (m, 4H); 1.63-1.37 (m, 4H); 1.01 (s, 9H); 0.87 (t, 6H, J=6); MS: 601 (M+H)⁺.

【0118】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 100mlのトルエン中の11.7gのベンジル2-(RまたはS)-[[(RS)-(エトキシ) [1-(RS)-アジド-5-t-ブトキシカルボニルアミノベンチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルパレレートおよび13.0gの5-フタルイミド-ペンタン-1-アルの溶液を4.7mlの1, 1, 3, 3-テトラメチルグアジニンで処理し、そしてこの混合物を室温において12時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/n-ヘキサン(2:1)で溶離すると、8.8gの白色泡が得られた。この泡を150mlのエタノール中に溶解し、2.36mlのヒドラジン水和物を添加し、そしてこの混合物を室温において一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をジクロロメタン中に溶解した。5mlの水酢酸を添加し、そしてこの混合物を室温において1時間攪拌した。次いで、この混合物を濾過し、蒸発乾固し、そして残留物をジエチルエーテルと2モルの塩酸との間に分配した。水性相を濃アンモニア溶液で塩基性とし、そしてジクロロメタンで3回抽出した。一結にした抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、そして100mlのジオキサンおよび100mlの水の中に溶解した。2.49gの重炭酸ナトリウム、次いで3.87gのジ-t-ブチルジカーボネートを添加し、そしてこの混合物を室温において一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を水と酢酸エチルとの間に分配した。有機相を5%のクエン酸溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、そして100mlの乾燥ジクロロメタン中に再溶解した。この溶液を0℃に冷却し、10.93mlのピリジンで処理し、次いで1.58mlのメタンスルホニクロライドで滴々処理した。得られた混合物を0℃において2時間攪拌し、次いで室温において一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/n-ヘキサン(3:1)で溶離すると、5.5gのベンジル2-(RまたはS)-[[(RS)-(エトキシ) [1-(RS)-メタンスルホニルオキシ-5-(t-ブトキシカルボニルアミノ) ベンチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルパレレートが白色泡として得られた。

【0119】上のベンジルエステルを100mlのジメチルホルムアミド中に溶解し、そして1.21gのナトリウムアジドをこの溶液に添加した。この混合物を70℃に48時間加熱し、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を50mlのジクロロメタン中に溶解した。有機

38

層を50mlの重炭酸ナトリウム溶液および50mlの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、黄色油が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/n-ヘキサン(3:1)で溶離すると、3.65gのベンジル2-(RまたはS)-[[(RS)-(エトキシ) [1-(RS)-アジド-5-t-ブトキシカルボニルアミノベンチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルパレレートが灰色の泡として得られた;

nmr (CDCl₃): 7.37 (s, 5H); 5.2-5.1 (m, 2H); 4.56 (br s, 1H); 4.17-4.03 (m, 2.5H); 3.43-3.33 (m, 0.5H); 3.25-3.05 (m, 2H); 3.02-2.87 (m, 1H); 2.39-2.15 (m, 1H); 1.98-1.75 (m, 2H); 1.7-1.23 (m, 2.0H); 0.92 (d, 3H, J=6); 0.87 (d, 3H, J=6); MS: 539 (M+H)⁺.

【0120】(11) 2.04mlの1, 3-プロパンジオールを、80mlのメタノール中の3.65gのベンジル2-(RまたはS)-[[(RS)-(エトキシ) [1-(RS)-アジド-5-t-ブトキシカルボニルアミノベンチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルパレレートおよび2.83mlのトリエチルアミンの攪拌した溶液に滴々添加した。この混合物を室温において一夜攪拌し、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、4%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、3.25gのベンジル2-(RまたはS)-[[(RS)-(エトキシ) [1-(RS)-アミノ-5-t-ブトキシカルボニルアミノベンチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルパレレートが灰色の泡として得られた;

nmr (CDCl₃): 7.36 (s, 5H); 5.2-5.08 (m, 2H); 4.6 (br s, 1H); 4.2-3.98 (m, 2H); 3.17-3.08 (m, 2H); 3.0-2.76 (m, 2H); 2.4-2.13 (m, 1H); 2.0-1.25 (m, 2.5H); 0.98-0.86 (m, 6H); MS: 513 (M+H)⁺.

【0121】(111) 50mlのジメチルホルムアミド中の3.25gのベンジル2-(RまたはS)-[[(RS)-(エトキシ) [1-(RS)-アミノ-5-t-ブトキシカルボニルアミノベンチル] ホスフィニル] メチル]-4-メチルパレレートおよび1.52gの1, 8-ナフタリン酸無水物の溶液を、0.96mlの1, 1, 3, 3-テトラメチルグアジニンで処理した。この混合物を50℃に48時間加熱し、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をジクロロメタン中に溶解した。この溶液を2モルの塩酸、5%の重炭酸ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫

酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、黄色ガムが得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、1.78gのベンジル2-(RまたはS)-[[[エトキシ][5-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-1-(R,S)-(2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンズ[d,e]イソキノリン-2-イル)ペンチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレレートが黄色泡として得られた。

【0122】上のベンジルエステルを20mlのイソブ
ロパノール中に溶解し、そしてこの溶液を300mgの
10%の炭素担持パラジウムの存在下に水素化した。触
媒を濾過により除去し、濾液を蒸発させ、残留物を乾燥
ジクロロメタン中に溶解し、そして0℃に冷却した。こ
の溶液を0.2mlのピリジンで、次いで1.09gの
ジ(1-ベンゾトリアゾリル)カーボネートで処理し
た。この混合物を0℃において1時間攪拌し、次いで1
mlのジクロロメタン中の0.4gのN¹, 3-ジメチル
ル-L-バリンアミドの溶液を添加した。この混合物を
0℃において2時間攪拌し、次いで室温において一夜攪
拌した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、5%の
重炭酸ナトリウム溶液で3回洗浄し、無水硫酸マグネシ
ウムで乾燥し、そして蒸発させると、黄色泡が得られ
た。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより
精製し、3%のメタノール/ジクロロメタンで溶離する
と、1.12gの[N²-[2(RまたはS)-(エト
キシ)[5-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-1-(R
S)-(2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンズ[d,e]イ
ソキノリン-2-イル)ペンチル]ホスフィニル]メチ
ル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L
-バリンアミドが淡黄色泡として得られた；
nmr (CDCl₃) : 8.66-8.46 (m, 2
H) ; 8.3-8.22 (m, 2H) ; 7.83-7.72
(m, 2H) ; 7.12-6.73 (m, 1H) ; 6.2
8-6.17 (m, 1H) ; 5.68-5.4 (m, 1
H) ; 4.6-4.48 (m, 1H) ; 4.3-4.06
(m, 3H) ; 3.1-2.96 (m, 2H) ; 2.93
-2.73 (m, 4H) ; 2.6-2.04 (m, 3
H) ; 1.78-1.3 (m, 18H) ; 1.28-0.8
2 (m, 15H) ; MS : 729 (M+H)⁺。

【0123】実施例8

実施例3の最初の節に記載する方法に類似する方法にお
いて、120mgのN²-[2(RまたはS)-
[[[(RS)-(エトキシ)[1(RS)-(2,3-
ジヒドロ-1*H*-ベンズ[d,e]イソキノリン-2-
イル)-2-ヒドロキシエチル]ホスフィニル]メチ
ル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L
-バリンアミドから、105mgのN²-[2(Rま
たはS)-[[[1(RS)-(2,3-ジヒドロ-1*H*-
ベンズ[d,e]イソキノリン-2-イル)-2-ヒ

ドロキシエチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチル
バレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが
ジアステレオマーの2:1混合物として白色泡として得
られた；

nmr (CD₃OD) : 8.78-8.66 (m, 2
H) ; 8.43-8.35 (m, 2H) ; 7.90-7.8
(m, 2H) ; 5.93-5.8 (m, 0.5H) ; 5.7
2-5.6 (m, 0.5H) ; 5.15-5.06 (m, 1
H) ; 4.32-4.13 (m, 2H) ; 3.13-2.9
(m, 1H) ; 2.72 (s, 3H) ; 2.64-1.9
5 (m, 3H) ; 1.72-1.37 (m, 3H) ; 1.
05-0.84 (s, 15H) ; MS : 558 (M-
H)⁻。

【0124】出発物質は次のようにして調製した：

実施例7(1)～(111)に記載する方法に類似する
方法において、1-ジフェニル*t*-ブチルシリルオキ
シエタン-1-アルから、N²-[2(RまたはS)-
[[[(RS)-(エトキシ)[1(RS)-(2,3-
ジヒドロ-1*H*-ベンズ[d,e]イソキノリン-2-
イル)-2-ヒドロキシエチル]ホスフィニル]メチ
ル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L
-バリンアミドが白色泡として得られた；

nmr (CDCl₃) : 8.66-8.58 (m, 2
H) ; 8.3-8.23 (m, 2H) ; 7.83-7.75
(m, 2H) ; 6.99-6.8 (m, 1H) ; 6.11
-5.9 (m, 1H) ; 5.8-5.57 (m, 1H) ;
4.58-4.35 (m, 1H) ; 4.32-4.05
(m, 4H) ; 3.52 (brs, 0.5H) ; 3.16
(brs, 0.5H) ; 2.96-2.72 (m, 4
H) ; 2.7-2.3 (m, 2H) ; 2.25-1.92
(m, 1H) ; 1.55-1.23 (m, 5H) ; 1.0
5-0.82 (m, 15H) ; MS : 588 (M+
H)⁺。

【0125】実施例9

実施例7の最初の節に記載する方法に類似する方法にお
いて、250mgのN²-[2(RまたはS)-
[[[(RS)-(エトキシ)[3-*t*-ブトキシカルボ
ニル-1(RS)-(2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンズ
[d,e]イソキノリン-2-イル)プロピル]ホスフ
イニル]メチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-
ジメチル-L-バリンアミドから、205mgのN²-
[2(RまたはS)-[[[3-アミノ-1(RS)-
(2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンズ[d,e]イソキノ
リン-2-イル)プロピル]ホスフィニル]メチル]-
4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バ
リンアミドがジアステレオマーの1:1混合物として白色
泡として得られた；

nmr (CD₃OD) : 8.55 (t, 2H, J=7) ;
8.34 (d, 2H, J=7) ; 7.82-7.74
(M, 2H) ; 5.42-5.26 (m, 1H) ; 4.3

41

4 (d, 1H, J=5); 3.02-2.85 (m, 3H); 2.63-2.44 (m, 5H); 2.42-2.14 (m, 2H); 2.01-1.98 (m, 1H); 1.65-1.3 (m, 3H); 0.95-0.76 (m, 15H); MS: 573 (M+H)⁺.

【0126】実施例7(1)～(111)に記載する方法に類似する方法において、3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン-1-アルから、N²-[2(RまたはS)-[[(RS)-(エトキシ) 3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-1(RS)-(2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)プロピル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドがジアステレオマーの1:1混合物として白色泡として得られた;

¹H NMR (CDCl₃): 8.63-8.56 (m, 2H); 8.3-8.22 (m, 2H); 7.85-7.74 (m, 2H); 7.07 (d, 0.5H, J=9); 6.92 (d, 0.5H, J=9); 6.71 (br. q, 0.5H, J=4); 6.17 (br. q, 0.5H, J=4); 5.57-5.4 (m, 1H); 5.2 (br. t, 1H, J=5); 4.3-4.07 (m, 3H); 3.49 (br. s, 1H); 3.02-2.46 (m, 5H); 2.4-2.22 (m, 1H); 2.18-2.06 (m, 1H); 1.89-1.56 (m, 4H); 1.46-1.32 (m, 2H); 1.06-0.86 (m, 15H); MS: 701 (M+H)⁺.

【0127】実施例10

25mlのトルエン中の0.276gの[2(RまたはS)-[[(R)-(ベンジルオキシホルムアミド) [2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル]メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルピバリン酸および0.144gのL-2-(*t*-ブチル)グリシンメチルアミドの混合物を、窒素雰囲気中で7時間還流(浴温度140℃)加熱した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を0.3gのトリフルオロ酢酸を含有する15mlのジクロロメタン中に溶解し、そして再蒸発させた。10mlのエタノールからさらに2回蒸発させた後、残留物を4mlのエタノール中に溶解し、そして生成物を10mlの水を徐々に添加して沈殿させた。0.26gのN²-[2(RまたはS)-[[(R)-(ベンジルオキシホルムアミド) [2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル]メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 679 (M+H)⁺.

【0128】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 19.8gの結晶質次亜リン酸および36gのト

42

リメチルオルトホルメートの混合物を窒素雰囲気下に室温において1.5時間攪拌した。27.6gのジエチルアセトアミドメチレンマロネートをこの溶液に添加し、そしてこの混合物を0℃に冷却した。次いで、20mlのジクロロメタン中の11.5gの1, 1, 3, 3-テトラメチルグアジニンを添加し、その間温度を0~10℃に維持した。添加が完結したとき、この混合物を室温において3時間攪拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、そして250mlの塩酸と氷との混合物上に注いだ。有機相を分離し、そして水性相をジクロロメタンで3回抽出した。有機溶液を一緒にし、そして蒸発させると、40gの淡黄色油が得られ、これを70mlのジクロロメタンと60mlのトリフルオロ酢酸との混合物中に溶解した。トルエンを残留物に添加し、そして得られた溶液を蒸発させた。残留物をエーテル中に溶解し、そして24時間放置して結晶化した。固体を濾過し、そして真空乾燥すると、29.34gのジエチル2-[(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]マロネートが白色固体の形態で得られた、融点113-114℃.

【0129】(11) 12.0gのジエチル2-[(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]マロネートを100mlの乾燥ジメチルスルホキシド中に溶解し、そしてこの溶液を窒素雰囲気下に10℃に冷却した。3.2gの鉱油中の60%の水素化ナトリウムを添加し、この混合物を室温において2時間攪拌し、そして8gのヨウ化イソブチルを添加した。この混合物を室温において暗所で20時間攪拌し、そして20mlの水酢酸を添加した。揮発性物質を高い真空中の蒸発により除去し、そして生ずる半固体の残留物を15mlの50%の次亜リン酸を含有する100mlの水の中に溶解した。この溶液を酢酸エチルで8回抽出し、そして一緒にした抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発させた。残留物をジクロロメタン中に溶解し、そしてこの溶液を順次に水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。ジクロロメタンを硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、そして残留物をジエチルエーテル/*n*-ヘキサンから結晶化すると、6.28gのジエチル2-[(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-2-イソブチルマロネートが白色固体の形態で得られた; MS: 352 (M+H)⁺.

【0130】前節からの一緒にした水および塩化ナトリウムの洗浄液をジクロロメタンで抽出すると、溶媒の蒸発およびジエチルエーテル/*n*-ヘキサンからの結晶化後、さらに1.68gの生成物が得られた。

【0131】(111) 1.5gのS-(-)- α -メチルベンジルアミンおよび0.2gの水を、50mlのジエチルエーテル中の3.51gのジエチル2-[(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-2-イソブチルマロネートの攪拌した懸濁液に添加した。

43

この混合物を攪拌しそして4時間放置して結晶化させた。白色固体を集め、そして0.2gの水を含有する50mlの酢酸エチルから再結晶化させた。1.7gのジエチル2-[(R) - (アセトアミド) (ヒドロキシホスフィニル) メチル] - 2-イソブチルマロネート1 (S) - フェニルエチルアミンが白色固体の形態で得られた; $[\alpha]_D^{20} = -13.3^\circ$ ($c=0.5\%$, メタノール中)。

【0132】150mlの酢酸エチル中の15gの前の塩の懸濁液を200mlの4%の水性炭酸水素ナトリウム溶液と震盪して、すべての固体を溶解させた。水性相を分離し、そして酢酸エチル相を4%の炭酸水素ナトリウム溶液で2回抽出した。一緒にした水性抽出液を濃塩酸でpH1以下に酸性化し、そしてジクロロメタンで8回抽出した。一緒にした抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、無色のガムが得られ、これをジエチルエーテル/n-ヘキサンから結晶化した。2時間後、固体を集め、そして乾燥すると、10.1gのジエチル2-[(R) - (アセトアミド) (ヒドロキシホスフィニル) メチル] - 2-イソブチルマロネートが白色結晶の形態で得られた; 融点105-106°C; $[\alpha]_D^{20} = -8.1^\circ$ ($c=0.5\%$, メタノール中)

【1v】20mlの乾燥クロロホルム中の0.58gのN-オキソメチル-1, 8-ナフタリイミドおよび0.7gのジエチル2-[(R) - (アセトアミド) (ヒドロキシホスフィニル) メチル] - 2-イソブチルマロネートの混合物を、10mlの1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザンおよび10mlのビス(トリメチルシリル) アセトアミドで処理した。この混合物を窒素雰囲気下で50°Cで20時間攪拌し、冷却し、そして2モルの塩酸および氷の混合物中に注いだ。震盪後、クロロホルム相を分離し、そして水性相をクロロホルムで2回抽出した。抽出液と一緒にし、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、残留物が得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール/酢酸/水(240:24:3:2)で溶離した。生成物を酢酸エチルから結晶化後、0.64gのジエチル2-[(R) - (アセトアミド) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル) メチル] - 2-イソブチルマロネートが灰色の粉末の形態で得られた、融点202-203°C。

【0133】(v) 2.8gのジエチル2-[(R) - (アセトアミド) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル) メチル] - 2-イソブチルマロネートを、0.09gの水および0.88gの塩化リチウムを含有する25mlのジメチ

44

ルスルホキシド中に溶解した。この混合物を180°Cに攪拌しながら窒素雰囲気下に3.5時間加熱した。冷却後、この混合物を150mlの2モルの塩酸中に注ぎ、そしてジクロロメタンで4回抽出した。一緒にした抽出液を水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、オレンジ色の泡が得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール/酢酸/水(120:15:3:2)で溶離した。2.03gのエチル2 (RまたはS) - [(R) - (アセトアミド) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル) メチル] - 4-メチルパレレートが得られ、これを27mlの酢酸、24.5mlの濃塩酸および16mlの水の混合物中に溶解した。この溶液を還流下に8時間加熱し、冷却し、そして蒸発させた。残留物をトルエン中の10%のメタノールの存在下に数回蒸発させ、そして得られた残留物をアセトニトリルで粉砕した。1.6gの2 (RまたはS) - [(R) - (アミノ) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル) メチル] - 4-メチルピパリン酸が得られ、これを120mlの水および20mlのテトラヒドロフランの混合物中に懸濁した。3.4gの炭酸カリウムおよび2.34mlのベンジルクロホルメートを添加し、そしてこの混合物を室温において窒素雰囲気下に20時間攪拌した。100mlのジクロロメタン中の10%のメタノールを添加し、そして水性層のpHを濃塩酸の添加により1より小さく調節した。有機相を分離し、そして水性相をジクロロメタンで3回抽出した。一緒にした有機溶液を水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し、そして褐色残留物が得られ、これを酢酸エチル/ジエチルエーテルから結晶化すると、1.2gの2 (RまたはS) - [(R) - (ベンジルオキシアミノ) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル) メチル] - 4-メチルピパリン酸が灰色の固体の形態で得られた; MS: 553 (M+H)⁺。

【0134】実施例11

150mlのメタノール中の0.6gのN²-[2 (RまたはS) - [(R) - (ベンジルオキシホルムアミド) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル) メチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドおよび0.2gの10%の炭素担持パラジウムの懸濁液を、窒素雰囲気下に20時間震盪した。触媒を濾過により除去し、そして濾液を蒸発させると、白色泡が得られ、これをジエチルエーテルで粉砕し、そしてn-ヘキサンで洗浄した。真空乾燥すると、0.47gのN²-[2

45

(RまたはS) - [(R) - (アミノ) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色粉末の形態で得られた; MS: 545 (M+H)⁺.

【0135】実施例12

95mgのN² - [2 (RまたはS) - [(R) - (アミノ) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドを2mlの乾燥ピリジン中に溶解し、そして100mgの酢酸無水物を添加した。この溶液を室温において窒素雰囲気下に3時間攪拌し、次いで50%の塩酸およびジエチルエーテルの攪拌した混合物中に注いだ。得られた沈澱を濾過し、そして真空乾燥すると、95mgのN² - [2 (RまたはS) - [(R) - (アセトアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色粉末の形態で得られた; MS: 587 (M+H)⁺.

【0136】実施例13

45mlのトルエンおよび10mlの3-メチル-3-ペンタノール中の0.568gの2 (RまたはS) - [(R) - (ベンジルオキシホルムアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルパレリル] - 4-メチルピパリン酸の混合物および0.29gのL-2 - (t-ブチル) グリシンメチルアミドの混合物を、窒素雰囲気下に還流 (浴温度140℃) 下に21時間加熱した。溶媒を蒸発により除去し、残留物をメタノール中に溶解し、そしてこの溶液を濾過した。濾液を5mlに濃縮し、そして10mlの5モルの塩酸を攪拌しながら滴々添加した。30分後、沈澱した固体を濾過により集め、水、ジエチルエーテルおよびn-ヘキサンで洗浄し、そして60℃において真空乾燥すると、0.506gのN² - [2 (RまたはS) - [(R) - (ベンジルオキシホルムアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが黄色固体の形態で得られた; MS: 695 (M+H)⁺.

【0137】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 実施例10 (iv) に記載する方法に類似する方法で、1.76gのジエチル2 - [(R) - (アセトアミド) (ヒドロキシホスフィニル) メチル] - 2-イソ

46

ブチルマロネートおよび2.0gの4-ベンジルオキシ-N-ブロモメチル-1, 8-ナフタリミドから、1.5gのジエチル2 - [(R) - (アセトアミド) [[(6-ベンジルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 2-イソブチルマロネートが黄色固体の形態で得られた; MS: 667 (M+H)⁺.

【0138】(11) 100mlのエタノール中の5.29gのジエチル2 - [(R) - (アセトアミド) [[(6-ベンジルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 2-イソブチルマロネートおよび1.0gの炭素担持パラジウムの混合物を窒素雰囲気下に、水素の吸収が止むまで、震盪した。触媒を濾過により除去し、そして濾液を蒸発させると、4.48gのジエチル2 - [(R) - (アセトアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 2-イソブチルマロネートが黄色泡の形態で得られた; MS: 577 (M+H)⁺.

【0139】実施例10 (v) に記載する方法に類似する方法において、第1段階において溶媒としてジメチルスルホキシドの代わりに1-メチル-2-ピリドンを使用して、7.89gのジエチル2 - [(R) - (アセトアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 2-イソブチルマロネートから、2.8gの2 - (RまたはS) - [(R) - (ベンジルオキシアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルピパリン酸が黄色固体の形態で得られた; MS: 569 (M+H)⁺.

【0140】実施例14

16mlの乾燥クロロホルム中の0.284gのN² - [2 (RまたはS) - [(R) - (ベンジルオキシホルムアミド) (ヒドロキシホスフィニル) メチル] - 4-メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドおよび0.48gの4-ベンジルオキシ-N-ブロモメチル-1, 8-ナフタリミドの混合物を60℃にアルゴン雰囲気下に攪拌しながら0.5時間加熱した。0.7mlのビス (トリメチルシリル) アセトアミドを添加し、そして加熱をさらに4.9時間続けた。この溶液を冷却し、そして50mlの希塩酸中に注いだ。この混合物をジクロロメタンで3回抽出し、そして一緒にした抽出液を蒸発させると、残留物が得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメ

47

タン/メタノール/酢酸/水(240:24:3:2)で溶解すると、0.4gのN²-[2(RまたはS)-[[[(6-ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズ[d,e]イソキノリン-2-イル)メチル(ヒドロキシ)ホスフィニル]-(R)-(ベンジルオキシホルムアミド)メチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-パリンアミドが黄色粉末の形態で得られた;MS:785(M+H)⁺。

【0141】出発物質は次のようにして調製した:

(i) 7.02gのジエチル2-[(R)-(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-2-イソブチルマロネートを20mlの水の中に懸濁させ、そして1.76gの水酸化リチウム1水和物を添加した。この混合物を室温において3日間攪拌し、次いで6mlの濃塩酸の添加により酸性化した。次いで、この溶液を塩化ナトリウムで飽和させ、そしてジクロロメタンで10回抽出した。一緒にした抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、6.0gのエチル水素2-[(R)-(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-2(RS)-イソブチルマロネートが20

【0142】(i) 420mlの乾燥トルエン中の13.47gのエチル水素2-[(R)-(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-2(RS)-イソブチルマロネートおよび8.42gのトリエチルアミンの混合物を、還流下に2時間加熱した。冷却後、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を96mlの水および144mlの濃塩酸の混合物中に溶解し、そしてこの溶液を窒素雰囲気中で還流下に4時間加熱した。この溶液を蒸発乾固し、そして得られた2-[(R)-(アセトアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-4-メチルピパリン酸を225mlの水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液および45mlのテトラヒドロフラン中に溶解した。30gの固体の炭酸水素ナトリウムおよび45mlのベンジルククロホルメートを添加し、そしてこの混合物を室温において窒素雰囲気下に48時間攪拌した。この溶液をジエチルエーテルで2回抽出し、そして水溶液を注意して塩酸を添加して酸性化し、次いで10%のメタノールを含有するジクロロメタンで5回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、無色のガムが得られ、これを酢酸エチルから結晶化すると、7.0gの2(RまたはS)-[(R)-(ベンジルオキシホルムアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-4-メチルピパリン酸が単一のジアステレオマーとして白色固体の形態で得られた;MS:344(M+H)⁺。

【0143】さらに0.52gの上のジアステレオマーが上の結晶化の母液から酢酸エチルからの分別結晶化から得られた。

48

【0144】40mlの乾燥トルエン中の1.37gの2(RまたはS)-[(R)-(ベンジルオキシホルムアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-4-メチルピパリン酸、0.67gのL-2-(t-ブチル)グリシンメチルアミドおよび0.24gのN-エチルモルホリンの混合物を、窒素雰囲気下に12時間還流(浴温度140℃)加熱した。この溶液を冷却し、そして溶媒を蒸発により除去した。残留物を30mlの酢酸エチル中に溶解し、そしてこの溶液を30mlの50%の塩酸とともに震盪した。有機溶液を一緒にし、蒸発させ、そして残留物を25mlの熱酢酸エチルで粉碎した。冷却後、不溶性物質を濾過し、そして真空乾燥すると、1.74gのN²-[2(RまたはS)-[(R)-(ベンジルオキシホルムアミド)(ヒドロキシホスフィニル)メチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;MS:493(M+H)⁺。

【0145】実施例15

実施例に記載する方法に類似する方法で、0.5gの実施例13の最初の節に記載するようにして得られたN²-[2(RまたはS)-[(R)-(ベンジルカルボニルオキシアミノ)[(2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノリン-2-イル)メチル(ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.29gのN²-[2(RまたはS)-[(R)-(アミノ)[(2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノリン-2-イル)メチル(ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-パリンアミドが得られた;MS:561(M+H)⁺。

【0146】実施例16

実施例11の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.28gの実施例14に記載されているようにして得られたN²-[2(RまたはS)-[[[(6-ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノリン-2-イル)メチル(ヒドロキシ)ホスフィニル]-(R)-(ベンジルオキシホルムアミド)メチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.19gのN²-[2(RまたはS)-[[[(R)-(アミノ)[(2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノリン-2-イル)メチル(ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-パリンアミドが黄色粉末の形態で得られた;MS:561(M+H)⁺。

【0147】実施例17

0.45gのN²-[2(RまたはS)-[[[(R)-

(アミノ) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)メチル(ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドを10mlの水酢酸中に溶解し、そして100mlのジクロロメタンの中に2gの臭素を溶解することによって調製した。7.6mlの臭素の溶液を10分かけて滴々添加した。この混合物を室温において4時間攪拌し、そして溶媒を蒸発により除去した。残留物をメタノール中に溶解し、そして蒸発させた。この手順を2回反復し、次いで固体の残留物を酢酸エチルで粉砕し、濾過し、そして真空乾燥すると、595mgのN²-[2(RまたはS)-[[(R) - (アミノ) [(5-プロモ-2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)メチル(ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド臭化水素酸塩が黄色粉末の形態で得られた; MS: 639/641 (M+H)⁺。

[0148] 実施例18

0.062gの3-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)メチル(ヒドロキシ)ホスフィニル]-2-イソブチル-8-フタルイミドオクタン酸(ジアステレオマー-1)を、2mlのジクロロメタンおよび4mlのトルエンの混合物の中に懸濁させた。0.5mlの塩化オキサリルおよび1滴のジメチルホルムアミドを添加し、そしてこの混合物を室温において5時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を乾燥ジクロロメタン中に溶解した。1mlのジクロロメタン中の0.1gのN-エチルモルホリンおよび0.04gのL-2-(t-ブチル)グリシンメチルアミドの溶液を添加し、そしてこの混合物を室温において1時間攪拌した。次いで、この混合物を10mlの1モルの塩酸中に注ぎ、震盪し、そしてジクロロメタン相を分離した。水性相をジクロロメタンで2回抽出し、そして一緒にしたジクロロメタン溶液を蒸発させると、0.058gのN¹-[3(RS)-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)メチル(ヒドロキシ)ホスフィニル]-2-イソブチル-8-フタルイミドオクタン酸]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドがジアステレオマー1Aおよび1Bの1:1混合物として白色泡の形態で得られた; MS: (M+H)⁺。

[0149] 出発物質は次のようにして調製した:

(1) 8mlの四塩化炭素中の2.95mlの四塩化チタンの溶液を、窒素雰囲気下に攪拌しながら、50mlの乾燥テトラヒドロフランに0℃において滴々添加した。生ずる黄色懸濁液を40mlのテトラヒドロフラン中の2.45gの6-フタルイミドヘキサノール-1-アル

および3.55gのジベンジルマロネートの溶液で処理し、そしてこの混合物を0℃において2時間攪拌した。12mlのテトラヒドロフラン中の4.5gの乾燥ピリジンの溶液を滴々添加して、血液の赤色の懸濁液が得られた。この混合物を放置して室温にし、そして窒素雰囲気下に18時間攪拌した。200mlの2モルの硫酸を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタンで4回抽出した。一緒にした抽出液を炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/n-ヘキサン(1:2)で溶離すると、3.6gのジベンジル2-(6-フタルイミドヘキシリデン)マロネートが無色の油として得られた。

[0150] (11) 3.6gのジベンジル2-(6-フタルイミドヘキシリデン)マロネートを10mlの乾燥ジクロロメタン中の0.88gの結晶質次亜リン酸の溶液に添加し、この溶液を冷却し、次いで2.8gのトリエチルアミンおよび2.8gのトリメチルシリクロライドを添加した。室温において3時間攪拌した後、この混合物を60mlの1モルの塩酸中に注ぎ、そして生ずる溶液をジクロロメタンで4回抽出した。一緒にした抽出液を乾燥し、そして蒸発させると、3.9gの粗製ジベンジル2-[1(RS)-(ヒドロキシホスフィニル)-6-フタルイミドヘキシル]マロネートを含有する無色のガムが得られ、これを40mlの乾燥ジメチルスルホキシド中に溶解し、そして実施例10(11)に記載する方法に類似する方法でヨウ化イソブチルと反応させた。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール/酢酸/水(240:24:3:2)で溶離すると、2.0gのジベンジル2-[1(RS)-(ヒドロキシホスフィニル)-6-フタルイミドヘキシル]-2-イソブチルマロネートが無色のガムとして得られた。

[0151] (111) 5.85gのジベンジル2-[1(RS)-(ヒドロキシホスフィニル)-6-フタルイミドヘキシル]-2-イソブチルマロネートおよび2.7gのN-プロモメチル-1, 8-フタルイミドを実施例10(1v)に記載する方法に類似する方法で互いに反応させると、3.74gのジベンジル2-[1(RS)-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)メチル(ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-6-フタルイミドヘキシル]-2-イソブチルマロネートが灰色の泡の形態で得られた; MS: 843 (M+H)⁺。

[0152] (1v) 1.0gのジベンジル2-[1(RS)-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノリン-2-イル)メチル(ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-6-フタルイミドヘキシル]-2-イソブチルマロネートを40mlの乾燥クロロホルム中に溶解し、そして4mlのトリ

52

10

20

30

50

10 ml のキシレン中の 0.1 g のジアステレオマー I および 0.1 g の 3- [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -2-イソブチル-8-フタルイミドヘプタン酸のジアステレオマー 2 および 0.049 g の L-2- (t-ブチル) グリシンメチルアミドの混合物を、140℃に2時間加熱した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム/メタノール/酢酸/水 (240:24:3:2) で溶解すると、0.216 g の N³- [3 (RS)- [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒド

53

ロキシ) ホスフィニル] - 2-イソブチル-8-フタルイミドヘプタノイル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドのジアステレオマー1A, 1B, 2Aおよび2Bの混合物が淡黄色泡の形態で得られた。

【0158】前の節に記載する方法に類似する方法で、0.278gのN¹-[3(RS)-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] - 2-イソブチル-7-フタルイミドヘプタン酸のジアステレオマー2および0.068gのL-2-(t-ブチル) グリシンメチルアミドから、0.242gのN¹-[3(RS)-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] - 2-イソブチル-7-フタルイミドヘプタノイル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドのジアステレオマー2Aおよび2Bの混合物が黄色泡の形態で得られた。

【0159】出発物質は次のようにして調製した：実施例18(i)~(v)に記載する方法に類似する方法で、ジベンジルマロネートおよび5-フタルイミドベンタン-アルから、3-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] - 2-イソブチル-7-フタルイミドヘプタン酸のジアステレオマー1および2が白色固体の形態で得られた。

【0160】実施例21

0.17gの実施例19の最初の節に記載するように調製したN¹-[3(RS)-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] - 2-イソブチル-8-フタルイミドオクタノイル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドのジアステレオマー2Aおよび2Bの1:1混合物を、0.08gのヒドラジン水和物を含有する2mlのエタノール中に溶解した。この混合物を室温において24時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を蒸発させ、そして生ずる泡を蒸留水と酢酸エチルとの間に分配した。水性相を15mlの部分の酢酸エチルで反復して洗浄し、次いで蒸発させると、0.12gのN¹-[8-アミノ-3-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] - 2-イソブチルオクタノイル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドがジアステレオマー2Aおよび2Bの混合物が黄色泡の形態で得られた；MS: 615 (M+H)⁺。

【0161】実施例22

実施例21に記載する方法に類似する方法で、0.245gのN¹-[3(RS)-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -

54

2-イソブチル-8-フタルイミドオクタノイル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドのジアステレオマー2Aおよび2Bの1:1混合物から、0.18gのN¹-[8-アミノ-3-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] - 2-イソブチル-8-フタルイミドオクタノイル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドのジアステレオマー1Aおよび1Bの混合物が黄色泡の形態で得られた；MS: 615 (M+H)⁺。

【0162】実施例23

実施例10の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.414gの2(RまたはS)-[[(R) - (ベンジルオキシホルムアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] - 4-メチルピパリン酸 [実施例10(i)~(v)に記載するように調製した] および0.552gのL-2-(t-ブチル) グリシンα(S)-メチルベンジルアミドから、0.484gの2(RまたはS)-[[(R) - (ベンジルオキシホルムアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] - 4-メチルパレリル] - N¹ - (α(S)-メチルベンジル) - L-パリンアミドが灰色のの形態で得られた；MS: 769 (M+H)⁺。

【0163】出発物質として使用したL-2-(t-ブチル) グリシンα(S)-メチルベンジルアミドは、次のようにして調製した：(i) 30mlのジクロロメタン中の1.76gのN-ベンジルオキシカルボニル-L-2-(t-ブチル) グリシンの溶液を-5℃に冷却し、そして2.8gのジ(1-ベンゾトリアゾリル) カーボネートおよび0.54mlのピリジンを添加した。この混合物を-5℃において2.5時間攪拌し、次いで1.6gの(S)-α-メチルベンジルアミンを滴々添加し、その間温度を-5℃~0℃に維持した。置換一夜攪拌した後、この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回、1モルの塩酸で2回そして最後に飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。溶媒を蒸発により除去した後、生ずる固体をn-ヘキサンで粉砕すると、2.05gのN¹-(ベンジルオキシカルボニル)-3-メチル-N¹-(α(S)-メチルベンジル)-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた、融点137-139℃。

【0164】(ii) 0.5gのN¹-(ベンジルオキシカルボニル)-3-メチル-N¹-(α(S)-メチルベンジル)-L-パリンアミドを実施例11に記載する方法に類似する方法で処理して、0.31gのL-2-(t-ブチル) グリシンα(S)-メチルベンジルア

ミドが無色のガムの形態で得られた。

【0165】実施例24

実施例33に記載する方法に類似する方法で、0.1gのN¹-[2(RまたはS)-[(R)-(ベンジルオキシホルムアミド) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -N¹-(α(S)-メチルベンジル) -L-パリンアミドから、0.045gのN²-[2(RまたはS)-[(R)-(アミノ) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -N¹-(α(S)-メチルベンジル) -L-パリンアミド臭化水素酸塩が灰色固体の形態で得られた; MS: 635 (M+H)⁺。

【0166】実施例25

実施例18の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.6gのラセミ体の2-[1-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] エチル] -4-メチルピパリン酸のジアステレオマー2および0.45gのL-2-(t-ブチル) グリシンメチルアミドから、0.9gのN²-[2-[1-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] エチル] -4-メチルパレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドのジアステレオマー2 (1) および2 (11) の混合物が灰色の固体の形態で得られた。

【0167】ジアステレオマーの混合物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム/メタノール/酢酸/水 (120:24:3:2) で溶離した。最初の溶離された存在するは0.12gの灰色の固体の形態の異性体 (1) であった; MS: 544 (M+H)⁺。

【0168】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 実施例18 (11) ~ (111) に記載する方法に類似する方法で、ジエチルエチリデンマロネートおよび結晶質次亜リン酸から、ジエチル2-[1(RS)-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] エチル] -イソブチルマロネートが白色固体の形態で得られた、融点172-174℃。

【0169】(11) 1gのジエチル2-[1(RS)-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] エチル] -イソブチルマロネートを、5mlの濃硫酸、5mlの水および10mlの酢酸の混合物中に溶解し、そしてこの溶液を110℃に

20時間加熱した。冷却後、この溶液をジクロロメタン中の10%のメタノールで5回抽出した。一緒にした抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、そして蒸発させた。残留物を20mlの酢酸エチルで粉砕し、そして固体を濾過した。0.54gの2-[1-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] エチル] -4-メチルピパリン酸のジアステレオマー1および2の混合物が白色固体の形態で得られた。この混合物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより分離し、クロロホルム/メタノール/酢酸/水 (120:24:3:2) で溶離した。75mgのジアステレオマー1のラセミ体の2-[1-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] エチル] -4-メチルピパリン酸が白色固体の形態で得られ、融点192-194℃および225mgのジアステレオマー1のラセミ体の2-[1-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] エチル] -4-メチルピパリン酸が白色固体の形態で得られ、融点202-204℃。

【0170】実施例26

0.13gのN²-[7-アセトキシ-3(RS)-[[(RS)-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -2(RS)-イソブチルヘプタノイル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの4つのジアステレオマーの混合物を、鮫油中の0.06gの60%の水素化ナトリウムを含有する20mlのメタノールに添加した。この混合物を室温において2.5時間攪拌し、次いでメタノールを蒸発により除去した。残留物を30mlのジクロロメタン中に溶解し、そしてこの溶液を1モルの塩酸で2回そして飽和塩化ナトリウム溶液で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで粉砕し、そして固体を濾過すると、0.071gの灰色の固体が得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム/メタノール/酢酸/水 (120:24:3:2) で溶離した。0.026gのN²-[3(RS)-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -7-ヒドロキシ-2(RS)-イソブチルヘプタノイル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの4つのジアステレオマーの混合物が白色固体の形態で得られた; MS: 602 (M+H)⁺。

【0171】実施例27

実施例10の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.283gの7-アセトキシ-3-

57

[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -2-イソブチルヘプタン酸の2つのジアステレオマーの混合物および0.16gのL-2-(t-ブチル) グリシンメチルアミドから、シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム/メタノール/酢酸/水(240:24:3:2)で溶離すると、0.133gのN²-[7-アセトキシ-3 (RS) - [[(RS) - [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] -2 (RS) -イソブチルヘプタノイル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの4つのジアステレオマーの混合物が灰色の固体の形態で得られた; MS: 644 (M+H)⁺.

【0172】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 実施例18 (1) ~ (11) の最初の節に記載する方法に類似する方法において、5-ベンジルオキシ-ペンタナールおよびジベンジルマロネートから、ジベンジル2-[5-ベンジルオキシ-1-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニルペンチル] -2-イソブチルマロネートがガムの形態で得られた; MS: 790 (M+H)⁺.

【0173】(11) 実施例25 (11) に記載する方法に類似する方法で、0.625gのジベンジル2-[5-ベンジルオキシ-1-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニルペンチル] -2-イソブチルマロネートから、0.33gの7-アセトキシ-3-[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニルペンチル] -2-イソブチルマロン酸の2つのジアステレオマーの1:1混合物がガムの形態で得られた; MS: 540 (M+H)⁺.

【0174】実施例28

10mlのトリフルオロ酢酸および10mlのジクロロメタンの混合物中の0.3gのN²-2 (RまたはS) - [[(RS) - (エトキシ) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの溶液を、室温において一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をイソプロパノールおよびジエチルエチリデンマロネートの混合物で粉砕した。得られた固体を濾過し、そして乾燥すると、0.195gのN²-[2 (RまたはS) - [[[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] 50

58

メチル] -4-メチルパレリル] -N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 530 (M+H)⁺.

【0175】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 10mlのジクロロメタン中の0.3gのベンジル2 (RまたはS) - [[(エトキシホスフィニル) メチル] -4-メチルパレレートおよび0.13gのジイソブチルエチルアミンの混合物を窒素雰囲気下に攪拌しながら氷浴中で冷却した。2mlの10mlの1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザンおよび1mlのビス (トリメチルシリル) アセトアミドを添加し、次いで0.3gのN-プロモメチル-1, 8-フタルイミドを添加した。冷却浴を除去し、そしてこの混合物を室温において18時間攪拌し、10%の硫酸および塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、0.6gの黄色ガムが得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/n-ヘキサン (3:1) で溶離すると、0.15gのベンジル2 (RまたはS) - [[(RS) - (エトキシ) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレレートが白色固体の形態で得られた; MS: (M+H)⁺.

【0176】(11) 1gのベンジル2 (RまたはS) - [[(RS) - (エトキシ) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレレートを、60mgの10%の炭素担持パラジウムを含有する10mlのメタノールおよび10mlのエタノールの混合物の中に懸濁させた。この混合物を窒素雰囲気下に24時間震盪し、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をジエチルエーテルで粉砕した。固体を濾過し、そして乾燥すると、0.61gの2 (RまたはS) - [[(RS) - (エトキシ) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチルパレリン酸を、0.095gのピリジンを含む10mlのジクロロメタンの中に懸濁させた。この混合物を0℃に冷却し、そして0.48gのジ (1-ベンゾトリアゾリル) カーボネートを添加した。0℃において1.75時間攪拌した後、10mlのジクロロメタン中の0.15gのL-2-(t-ブチル) グリシンの溶液を添加した。この混合物を室温になるまで放置し、そしてさらに24時間攪拌した。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および1モルの塩酸で洗浄し、次いで蒸発させた。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン中の3%のメタノールの溶液で溶離すると、0.319gのN²-[2 (RまたはS) - [[[[(RS) - (エトキシ)

〔(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル]メチル〕-4-メチルパレリル〕-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色泡の形態で得られた; MS: 558 (M+H)⁺.

【0177】実施例29

実施例28に記載する方法に類似する方法で、0.436gの6-〔〔N-〔2(RまたはS)-〔〔(RS)-(エトキシ)(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル〕ホスフィニル〕メチル〕-4-メチルパレリル〕-3-ジメチル-L-パリル〕アミノヘキサノ酸から、0.42gの6-〔〔N-〔2(RまたはS)-〔〔(RS)-(エトキシ)(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル〕ホスフィニル〕メチル〕-4-メチルパレリル〕-3-ジメチル-L-パリル〕アミノヘキサノ酸が白色固体の形態で得られた; MS: 630 (M+H)⁺.

【0178】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 200mlのジクロロメタン中の9.04gのN-t-ブトキシカルボニル-L-2-(t-ブチル)グリシンの溶液を0℃し、そして4.52gのN-ヒドロキシスクシンイミドを添加した。10分間攪拌した後、8.07gのジシクロヘキシルカーボジイミドを添加し、そしてこの混合物を室温において20時間攪拌した。固体を濾過した後、濾液を蒸発させ、そして残留物を110mlのジメチルホルムアミド中に溶解した。この溶液を、42mlのジメチルホルムアミドおよび17mlの水の混合物中の5.14gの6-アミノカプロン酸および4.52gのテトラメチルグアニジンの氷した溶液に、滴々添加した。生ずる混合物を放置して室温にし、そしてさらに20時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を10%の塩酸と酢酸エチルとの間に分配した。水性相を酢酸エチルで3回抽出し、そして一緒にした有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、6-〔〔N¹-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチル-L-パリル〕アミノ〕ヘキサノ酸が白色固体の形態で得られた。

【0179】(11)を2.58gの上の酸を0.57gのベンジルアルコールを含有する25mlの乾燥テトラヒドロフラン中に溶解した。1.08gのジシクロヘキシルカーボジイミドおよび0.064gのN,N-ジメチルアミノピリジンを添加し、そしてこの混合物を室温において20時間攪拌した。この混合物を濾過し、そして濾液を蒸発させた。残留物を100mlの酢酸エチル中に溶解し、そしてこの溶液を10%の塩酸、飽和塩化ナトリウム溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および塩化ナトリウム溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、この溶液を蒸発させると、無色の油が

得られ、これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/n-ヘキサン(2:3)で溶離すると、1.73gのベンジル6-〔〔N¹-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチル-L-パリル〕アミノ〕ヘキサノエートが無色のガムの形態で得られた。(111)塩化水素で飽和した10mlのジオキサンを、5mlのジクロロメタン中の1.05gのベンジル6-〔〔N¹-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチル-L-パリル〕アミノ〕ヘキサノエートの溶液に添加した。この溶液を20分間攪拌し、次いで蒸発させた。残留物を25mlの1モルの塩酸中に溶解し、そしてこの溶液をジエチルエーテルで洗浄した。次いで、水性相を飽和するまで固体の炭酸水素ナトリウムで処理し、そしてジクロロメタンで3回抽出した。一緒にした抽出液を蒸発させると、0.565gの油が得られ、これを0℃において前以て1時間攪拌した0.729gの2(RまたはS)-〔〔(RS)-(エトキシ)(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル〕ホスフィニル〕メチル〕-4-メチルパリン酸〔実施例28(11)に記載するように調製した〕、0.134gのピリジンおよび0.716gのジ(1-ベンゾトリアゾリル)カーボネートの混合物に添加した。この混合物を室温において24時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム溶液、1モルの塩酸および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。ジクロロメタン相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、残留物が得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチルで溶離すると、0.65gのベンジル6-〔〔N-〔2(RまたはS)-〔〔(RS)-(エトキシ)(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル〕ホスフィニル〕メチル〕-4-メチルパリル〕-3-メチル-L-パリル〕アミノヘキサノエートが得られ、これを0.1gの炭素担持パラジウムを含有する50mlのエタノール中に溶解した。窒素雰囲気下に7時間震盪した後、触媒を濾過により除去し、そして濾液を蒸発させると、0.436gの6-〔〔N-〔2(RまたはS)-〔〔(RS)-(エトキシ)(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル〕ホスフィニル〕メチル〕-4-メチルパリル〕-3-メチル-L-パリル〕アミノヘキサノ酸が無色泡の形態で得られた; MS: 658 (M+H)⁺.

【0180】実施例30

実施例28に記載する方法に類似する方法で、0.25gのN-〔2(RまたはS)-〔〔(RS)-(エトキシ)(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル〕ホスフィニル〕メチル〕-4-メチルパレリル〕-3-メチル

61

-N-(5-モルホリノベンチル)-L-バリンアミド塩酸塩から、0.21gのN-[2(RまたはS)-[[2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-N-(5-モルホリノベンチル)-L-バリンアミド塩酸塩が無色固体の形態で得られた; MS: 671 (M+H)⁺。

【0181】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 乾燥テトラヒドロフラン中の5.81gの6-[N¹-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチル-L-バリル]アミノ]ヘキサンの溶液を-30℃に冷却し、2.15gのN-エチルモルホリンで処理し、次いで5mlのテトラヒドロフラン中の2.54gのイソブチルクロホルメートの溶液で滴々処理した。この溶液を-25℃において0.25時間攪拌し、次いで2.12mlの33%の水性水酸化アンモニウム溶液を添加した。この混合物を3時間攪拌し、次いで蒸発させた。生成物をジクロロメタンで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、5.44gの6-[N¹-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチル-L-バリル]アミノ]ヘキサンアミドがガムとして得られた。このガムをアセトニトリルおよび水の混合物中に溶解し、この溶液を攪拌し、そして10.25gのビス(トリフルオロアセトキシ)ヨウドベンゼンを添加した。この混合物を暗所で20時間攪拌し、次いで5%の塩酸中に注いだ。この溶液をジエチルエーテルで2回洗浄し、これを5%の塩酸で逆抽出した。一緒にした酸性分画を14.18gの固体の炭酸水素ナトリウムで処理し、2.96gのベンジルクロホルメートを添加し、そしてこの混合物を室温において4時間攪拌した。この溶液をジクロロメタンで3回抽出し、そして抽出液を50mlの1モルの塩酸および水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を除去すると、6.07gのN¹-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチル-N¹-(5-ベンジルオキシホルムアミド)-ベンチル]-L-バリンアミドがガムの形態で得られた。

【0182】(11) 実施例29(111)に記載する方法に類似する方法で、3.06gのN¹-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチル-N¹-(5-ベンジルオキシホルムアミド)-ベンチル]-L-バリンアミドおよび2.198gの2(RまたはS)-[[2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]アミノ]ベンチルアミン塩酸塩から、N-[2(RまたはS)-[[2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-3-

62

メチル-N-[5-ベンジルオキシホルムアミド)ベンチル]-L-バリンアミドが無色の泡の形態で得られた。

【0183】(111) 0.254gの上の泡を、0.35gの10%の塩酸および0.05gの10%の炭素担持パラジウムを含有するを含有する20mlのエタノール中に溶解した。この混合物を水素雰囲気下に6時間震盪し、触媒を濾過により除去し、そして濾液を蒸発させると、N-[2(RまたはS)-[[2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-N-(5-アミノベンチル)-L-バリンアミドが得られた。これを2mlのジクロロメタンおよび1.05gのビス(2-ヨウドエチル)エーテルの混合物中に溶解し、そして0.247gのジイソブチルエチルアミンを添加した。この溶液を暗所で3日間攪拌し、次いで5%の塩酸中に注いだ。水溶液をジエチルエーテルで洗浄し、そして固体の炭酸水素ナトリウムの添加により中和した。溶液が飽和するまで塩化ナトリウムを添加し、そしてこの混合物をジクロロメタンで3回抽出した。抽出液を蒸発させると、ガムが得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン中の6%のメタノールで溶離した。数滴の2モルの塩酸を添加し、そして溶媒を蒸発させると、0.131gのN-[2(RまたはS)-[[2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-N-(5-モルホリノベンチル)-L-バリンアミド塩酸塩が薄い黄色の泡の形態で得られた; MS: 699 (M+H)⁺。

【0184】実施例31

実施例28の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.317gの5-[N-[2(RまたはS)-[[2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-L-バリル]アミノ]ベンチルアミン塩酸塩から、0.298gの5-[N-[2(RまたはS)-[[2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-L-バリル]アミノ]ベンチルアミン塩酸塩が白色固体の形態で得られた; MS: 601 (M+H)⁺。

【0185】実施例32

実施例28の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.5gのジエチル[N-[2(RまたはS)-

63

S) - [[(RS) - (エトキシ) (2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] - 4-メチルパレリル] - 3-メチル-L-パリル] アミノメチル] ホスフェートから、0.318gのジエチル [[N- [2 (RまたはS) - [[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルパレリル] - 3-メチル-L-パリル] アミノメチル] ホスフェートが白色固体の形態で得られた; 融点120℃以上 (分解); MS: 666 (M+H)⁺.

【0186】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 実施例28 (1) ~ (11) に記載する方法に類似する方法で、ジエチル (アミノメチル) ホスフェート塩酸塩およびN-ベンジルオキシカルボニル-L-2-(t-ブチル) グリシンから、ジエチル [N- (3-メチル-L-パリル) アミノメチル] ホスフェートがガムの形態で得られた。

【0187】(11) 実施例29 (111) に記載する方法に類似する方法で、1.1gのジエチル [N- (3-メチル-L-パリル) アミノメチル] ホスフェートおよび1.5gの2 (RまたはS) - [[(RS) - (エトキシ) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] - 4-メチルピバリン酸から、1.6gのジエチル [[N- [2 (RまたはS) - [[(RS) - (エトキシ) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] - 4-メチルピバリル] - 3-メチル-L-パリル] アミノエチル] ホスフェートが白色固体の形態で得られた; MS: 694 (M+H)⁺.

【0188】実施例33

0.5gのジエチル [[N- [2 (RまたはS) - [[(RS) - (エトキシ) [(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] ホスフィニル] メチル] - 4-メチルピバリル] - 3-メチル-L-パリル] アミノエチル] ホスフェートを、15mlの酢酸中の45%の臭化水素の溶液中に溶解した。3時間後、この混合物を蒸発させ、そして残留物をトルエンで3回再蒸発させた。得られた残留物をジエチルエーテルで粉砕し、そして固体を濾過すると、0.35gの [[N- [2 (RまたはS) - [[[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルピバリル] - 3-メチル-L-パリル] アミノエチル] ホスホン酸が白色固体の形態で得られた、融点150℃以上 (分解); MS: 610 (M+H)⁺.

64

【0189】実施例34

実施例10の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.51gの2 (RまたはS) - [(R) - [[(6-ベンジルオキシ-1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] (ベンジルオキシホルムアミド) メチル] - 4-メチルピバリン酸および0.32gの3-メチル-N¹ - (3-モルホリノプロピル) - L-パリンアミドから、塩化水素の添加後、0.416gのN¹ - [2 (RまたはS) - [(R) - [[(6-ベンジルオキシ-1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] (ベンジルオキシホルムアミド) メチル] - 4-メチルパレリル] - 3-メチル-N¹ - (3-モルホリノプロピル) - L-パリンアミド塩酸塩が黄色固体の形態で得られた; MS: 898 (M+H)⁺.

【0190】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 実施例23 (1) ~ (11) に記載する方法に類似する方法で、N-ベンジルオキシカルボニル-L-2-(t-ブチル) グリシンおよび4-(3-アミノプロピル) モルホリンから、3-メチル-N¹ - (3-モルホリノプロピル) - L-パリンアミドが得られた。

【0191】(11) 実施例14に記載する方法に類似する方法で、4-ベンジルオキシ-N-プロモメチル-1, 8-フタルイミドおよび2 (RまたはS) - [(R) - (ベンジルオキシホルムアミド) (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルピバリン酸 [実施例14 (11) に記載するように調製した] から、2 (RまたはS) - [(R) - (6-ベンジルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルピバリン酸が黄色固体の形態で得られた; MS: 659 (M+H)⁺.

【0192】実施例35

実施例11に記載する方法に類似する方法で、0.75gのN¹ - [2 (RまたはS) - [(R) - [[(6-ベンジルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] (ベンジルオキシホルムアミド) メチル] - 4-メチルパレリル] - 3-メチル-N¹ - (3-モルホリノプロピル) - L-パリンアミド塩酸塩から、0.569gのN¹ - [2 (RまたはS) - [(R) - (アミノ) [[(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) メチル] (ヒドロキシ) ホスフィニル] メチル] - 4-メチルパレリル] - 3-メチル-N¹ - (3-モルホリノプロピル) - L-パリンアミド塩酸塩が黄色固体の形態で得られた; MS: 674 (M+H)⁺.

*。

【0193】実施例36

実施例10の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.349gの2(RまたはS)-[[[(5-ブromo-2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル)メチル]-4-メチルピパリン酸および0.18gの3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロピル)-L-パリンアミドから、塩化水素の添加後、0.532gの2(RまたはS)-[[[(5-ブromo-2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル)メチル]-4-メチルピパレリル]-3-メチル-N¹-モルホリノプロピル)-L-パリンアミド塩酸塩が黄色固体の形態で得られた;MS:737(M+H)⁺。

【0194】実施例37

実施例10の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.051gの2(RまたはS)-[[[(6-ベンジルオキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル)メチル]-4-メチルピパリン酸および0.055mg(2当量)の3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロピル)-L-パリンアミドから、塩化水素の添加後、0.081gのN²-[2(RまたはS)-[[[(6-ベンジルオキシ-1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル)メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロピル)-L-パリンアミド塩酸塩が黄色固体の形態で得られた;MS:749(M+H)⁺。

【0195】実施例38

25mlのトルエン、5mlの3-メチル-3-ペンタノールおよび0.32mlのN-エチルモルホリンの混合物中の0.354gの2(RまたはS)-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル)メチル]-4-メチルピパリン酸および0.217gの3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロピル)-L-パリンアミドの懸濁液を還流下に24時間加熱した。この溶液を冷却し、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム/メタノール/酢酸/水(60:18:2:3)で溶離すると、塩酸の添加後、0.301gのN²-[2(RまたはS)-[[[(2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル)メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロピル)-L-パリンアミド塩酸塩が黄色固体の形態で得られた;MS:659(M+H)⁺。

ル]-3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロピル)-L-パリンアミド塩酸塩が黄色固体の形態で得られた;MS:659(M+H)⁺。

【0196】実施例39

実施例11に記載する方法に類似する方法で、0.775gのN²-[2(RまたはS)-[[[(6-ベンジルオキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル)メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロピル)-L-パリンアミド塩酸塩から、0.6gのN²-[2(RまたはS)-[[[(2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル)メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロピル)-L-パリンアミド塩酸塩が黄色固体の形態で得られた;MS:659(M+H)⁺。

【0197】実施例40

実施例38に記載する方法に類似する方法で、0.59gの2(RまたはS)-[[[(6-ベンジルオキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル)メチル]-4-メチルパレリル酸および0.38gの4-[(3-メチル-L-パリル)アミノ]酪酸から、0.775gの4-[[N²-[2(RまたはS)-[[[(6-ベンジルオキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル)メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-L-パリル]アミノ]酪酸が淡黄色固体の形態で得られた;MS:708(M+H)⁺。

【0198】実施例41

実施例38に記載する方法に類似する方法で、0.51gの2(RまたはS)-[[[(6-ベンジルオキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル)メチル]-4-メチルパレリル酸および0.38gのベンジル[4-[(3-メチル-L-パリル)アミノ]プロピル]カルバメートから、0.616gのベンジル[4-[[N²-[2(RまたはS)-[[[(6-ベンジルオキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル)メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-L-パリル]アミノ]プロピル]カルバメートが淡黄色固体の形態で得られた;MS:813(M+H)⁺。

【0199】実施例42

実施例11に記載する方法に類似する方法で、0.8gの4-[[N²-[2(RまたはS)-[[[(6-ベ

67

ンジルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル] (ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-L-パリン]アミノ] 醜酸から、0.57gの4-[N²-[2(RまたはS)-[[[(6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ[d, e]イソキノル-2-イル)メチル] (ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-L-パリン]アミノ] 醜酸が黄色固体の形態で得られた; MS: 618 (M+H)⁺.

【0200】実施例43

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.223gのN²-[2(R)-[(ベンジルオキシカルバモイル)メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロピル)-L-パリンアミドから、0.12gのN²-[2(R)-[(ヒドロキシカルバモイル)メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロピル)-L-パリンアミドが白色固体として得られた;

¹H NMR (MeOD): 4.20 (s, 1H); 3.70 (t, 4H, J=5.5); 3.23 (t, 2H, J=7.5); 2.95 (m, 1H); 2.54 (br. s, 4H); 2.45 (t, 2H, J=9); 2.33 (dd, 2H, J=14.9); 2.18 (dd, 2H, J=14.7); 1.80-1.66 (m, 2H); 1.63-1.42 (m, 2H); 1.25-1.13 (m, 1H); 0.99 (s, 9H); 0.92 (d, 3H, J=6); 0.87 (d, 3H, J=6); MS: 429 (M+H)⁺.

【0201】出発物質は次のようにして調製した: 実施例1(i)~(ii)に記載する方法に類似する方法で、1.109gの4-t-ブチル2(R)-イソブチルスクシネートおよび1.264gの3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロピル)-L-パリンアミドから、1.128gのN²-[2(R)-[(ベンジルオキシカルバモイル)メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-N¹-(3-モルホリノプロピル)-L-パリンアミドが白色泡の形態で得られた; MS: 519 (M+H)⁺.

【0202】実施例44

6.3gのN²-[2(RまたはS)-(カルボキシ)-4-フェニルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、異性体1、実施例45(i)~(iv)に記載するように調製した、および4.5gのo-(t-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミンを70mlの乾燥ジメチルホルムアミド中に溶解し、そしてこの溶液を窒素雰囲気下に攪拌しながら0℃に冷却した。3.75gのヒドロキシベンゾ

68

トリアゾール、3.0mlのN-メチルモルホリンおよび4.13gの1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカーボジイミド塩酸塩を添加し、そしてこの混合物を室温に加温し、そして一夜攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を200mlの5%の水性炭酸水素ナトリウム溶液で処理した。生成物を酢酸エチルで3回抽出し、そして一緒にした抽出液を5%の水性炭酸水素ナトリウム、5%の水性クエン酸溶液および飽和水性塩化ナトリウム溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を酢酸エチルおよびジエチルエーテルの混合物で粉砕した。固体を濾過し、そして乾燥すると、4.6gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-4-フェニルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色粉末の形態で得られた;

¹H NMR (MeOD): 8.14 (d, exch. 1H, J=9); 7.95 (m, exch. 1H); 7.18 (m, 2H); 7.09 (m, 3H); 4.20 (d, 1H, J=9); 2.67 (d, 3H, J=5); 2.64 (m, 1H); 2.58-2.47 (m, 2H); 2.21-2.13 (m, 1H); 1.65-1.45 (m, 4H); 1.41-1.28 (m, 2H); 1.08-1.00 (m, 1H); 0.94 (s, 9H); 0.85 (d, 3H, J=6); 0.80 (d, 3H, J=6); MS: 434 (M+H)⁺.

【0203】実施例45

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.19gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-フェニルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.115gのN²-[2(R)-[1-(ヒドロキシカルバモイル)-4-フェニルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 434 (M+H)⁺.

【0204】出発物質は次のようにして調製した:

(i) 0.048gの60%の水素化ナトリウムを、窒素雰囲気下に、10mlの乾燥ジメチルホルムアミド中の0.45gの1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1, 1, 2(R)-ペンタトリカルボキシレートに添加した。この混合物を0℃において0.75時間攪拌し、そして室温においてさらに2.5時間攪拌した。この混合物を再び0℃に冷却した後、0.236gのシンナミルプロミドを添加した。この混合物を室温にゆっくりもどした後、この溶液を室温において2日間攪拌した。この混合物を5%の水性クエン酸溶液中に注ぎ、そして生成物をジエチルエーテルで4回抽出した。一緒にしたエーテル抽出液を水および塩化ナトリウム溶液で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物

69

をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/エーテル(9:1)で溶離すると、0.542gの1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル4-メチル-1-(3-フェニルプロプ-2-エン-1-イル)-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた; MS: 571 (M+H)⁺。

【0205】(11) 2.5gの1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル4-メチル-1-(3-フェニルプロプ-2-エン-1-イル)-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートを、0.55gの10%の炭素担持パラジウム触媒を含有する100mlのメタノール中に溶解した。この混合物を、水素の吸収が止むまで、窒素雰囲気下に震盪した。触媒を濾過し、そして溶媒を蒸発により除去すると、1.94gの*t*-ブチル4-メチル-1-(3-フェニルプロプ-2-エン-1-イル)-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色のガムの形態で得られた。これを0.6gの*N*-メチルモルホリンを含有する120mlのトルエン中に溶解した。この混合物を還流下に5.5時間加熱し、冷却し、この溶液をクエン酸溶液で2回そして飽和水性塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/ジエチルエーテル(10:1)で溶離した。出発2酸に相当する0.524gの無水物が最初に溶離した後、0.74gの4-*t*-ブチル2(R)-イソブチル3-[(RまたはS) - (3-フェニルプロプ-1-イル)] スクシネート、異性体1、が無色のガムの形態でおよび0.126gの異性体1および2の混合物がガムとして得られた。

【0206】(111) 実施例1(i)に記載する方法に類似する方法で、0.741gの4-*t*-ブチル2(R)-イソブチル3-[(RまたはS) - (3-フェニルプロプ-1-イル)] スクシネート、異性体1、および0.32gの(S)-*t*-ブチルグリシンメチルアミドから、0.93gのN²-[2(R)-[1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-フェニルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが無色の泡の形態で得られた。

【0207】(1v) 0.93gのN²-[2(R)-[1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-フェニルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドを28mlのジクロロメタンおよび4mlのトリフルオロ酢酸の混合物中に溶解し、そしてこの溶液を室温において6時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をメタノールおよび酢酸エチルの混合物で再蒸発させた。酢酸エチルからさらに蒸発させた後、残留物をジエチルエーテルで粉砕すると、0.7gのN²-[2(R)-1(RまたはS)-(カルボキ

70

シ)-4-フェニルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミド、異性体1、が白色固体の形態で得られた; MS: 419 (M+H)⁺。

【0208】(v) 実施例1(111)に記載する方法に類似する方法で、0.228gのN²-[2(R)-1(RまたはS)-(カルボキシ)-4-フェニルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドおよび0.0077gの*o*-ベンジルヒドロキシカルバミンから、0.192gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-フェニルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色泡の形態で得られた; MS: 524 (M+H)⁺。

【0209】実施例46

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.135gのN²-[2(R)-[(RまたはS) - (ベンジル) (ベンジルオキシカルバモイル) メチル]-4-フェニルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.097gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジル) (ヒドロキシカルバモイル) メチル]-4-フェニルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた; nmr (MeOD): 7.28-7.07 (m, 5H); 4.34 (s, 1H); 2.89-2.63 (m, 3H); 2.72 (s, 3H); 1.62-1.48 (m, 1H); 1.47-1.34 (m, 1H); 1.18-1.07 (m, 1H); 1.04 (s, 9H); 0.91 (d, 3H, J=6); 0.84 (d, 3H, J=6); MS: 406 (M+H)⁺。

【0210】出発物質は次のようにして調製した:

(i) 実施例45(i)~(v)に記載する方法に類似する方法で、2.0gの1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル4-メチル-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートおよび0.53mlのベンジルプロミドから、0.77gのN²-[2(R)-[(RまたはS) (ベンジルオキシカルバモイル) メチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 496 (M+H)⁺。

【0211】実施例47

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.135gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-(メトキシカルボニル)ブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.10gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-4-(メトキシカルボニル)ブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-

71

ーパリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 4.25 (s, 1H) ; 3.62 (s, 3H) ; 2.74-2.62 (m, 4H) ; 2.28 (2H, t, $J=7$) ; 2.21-2.11 (m, 1H) ; 1.70-1.29 (m, 6H) ; 1.12-1.04 (m, 1H) ; 1.02 (s, 9H) ; 0.89 (d, 3H, $J=6$) ; 0.83 (d, 3H, $J=6$) ; MS : 416 (M+H)⁺.

【0212】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 実施例45 (i) ~ (v) に記載する方法に類似する方法で、1.82gの1, 2-ジベンジル1- α -ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペンタントリカルボキシレートおよび0.8gのメチル4-プロクロトネートから、0.37gのN²-[2 (R)-[1 (RまたはS)- (ベンジルオキシカルバモイル)-4- (メトキシカルボニル) ブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 506 (M+H)⁺.

【0213】実施例48

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.135gのN²-[2 (R)-[1 (RまたはS)- (ベンジルオキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.07gのN²-[2 (R)-[1 (RまたはS)- (ヒドロキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) ; 7.88-7.75 (m, 4H) ; 4.33 (s, 1H) ; 4.08 (dd, 1H, $J=14.10$) ; 3.57 (dd, 1H, $J=14.4$) ; 2.93-2.75 (m, 2H) ; 2.74 (s, 3H) ; 1.66-1.55 (m, 1H) ; 1.52-1.37 (m, 1H) ; 1.18-1.09 (m, 1H) ; 1.08 (s, 9H) ; 0.93 (d, 3H, $J=6$) ; 0.85 (d, 3H, $J=6$) ; MS : 475 (M+H)⁺.

【0214】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 実施例45 (i) ~ (iv) に記載する方法に類似する方法で、1.82gの1, 2-ジベンジル1- α -ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペンタントリカルボキシレートおよび0.96gのN-プロモメチルフルアミドから、0.73gのN²-[2 (R)-[1 (RまたはS)- (カルボキシ)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 460 (M+H)⁺.

【0215】(11) 実施例1 (111) に記載する方法に類似する方法で、0.17gのN²-[2 (R)-[1 (RまたはS)- (カルボキシ)-2-フタルイミ

72

ドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドおよび0.061gの α -ベンジルヒドロキシルアミンから、0.161gのN²-[2 (R)-[1 (RまたはS)- (ベンジルオキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 565 (M+H)⁺.

【0216】実施例49

実施例44に記載する方法に類似する方法で、6.44gのN²-[2 (R)-[1 (RまたはS)- (カルボキシ)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、4.74gのN²-[2 (R)-[1 (RまたはS)- (ヒドロキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた。

【0217】実施例50

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.115gのN²-[2 (R)-[1- (ベンジルオキシカルバモイル) ブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.06gのN²-[2 (R)-[1- (ヒドロキシカルバモイル) ブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 358 (M+H)⁺.

【0218】出発物質は次のようにして調製した：実施例45 (i) ~ (v) に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1- α -ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペンタントリカルボキシレートおよびアリルプロミドから、N²-[2 (R)-[1- (ベンジルオキシカルボニル) ブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが異性体の混合物として得られた。

【0219】実施例51

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.198gのN²-[2 (R)-[1 (RまたはS)- (ベンジルオキシカルバモイル)-2- (2, 6-ジメチルフェニル) エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.139gのN²-[2 (R)-[1 (RまたはS)- (ヒドロキシカルバモイル)-2- (2, 6-ジメチルフェニル) エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 6.92 (s, 3H) ; 4.32 (s, 1H) ; 3.11 (dd, 1H, $J=14.12$) ; 2.92-2.82 (m, 1H) ; 2.72 (s, 3H) ; 2.64 (dd, 1H, $J=14.3$) ; 2.52-2.43 (m, 1H) ; 2.27 (s, 6H) ; 1.61-1.50 (m, 1H) ; 1.48-1.33 (m,

1 H) ; 1.17-1.088 (m, 1 H) ; 1.07 (s, 9 H) ; 0.93 (d, 3 H, J=6) ; 0.83 (d, 3 H, J=6) ; MS : 434 (M+H)⁺.

【0220】出発物質は次のようにして調製した：実施例45 (i) ~ (v) に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペンタントリカルボキシレートおよび2, 6-ジメチルベンジルプロミドから、N¹-[2 (R)-[1 (RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-(2, 6-ジメチルフェニル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 524 (M+H)⁺.

【0221】実施例52

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.18 gのN¹-[2 (R)-[2-(4-エチルフェニル)-1 (RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.132 gのN¹-[2 (R)-[2-(4-エチルフェニル)-1 (RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 7.18-6.96 (m, 4 H) ; 4.33 (s, 1 H) ; 2.84-2.70 (m, 5 H) ; 2.65-2.52 (m, 3 H) ; 2.44-2.35 (m, 1 H) ; 1.58-1.50 (m, 1 H) ; 1.46-1.35 (m, 1 H) ; 1.18 (t, 3 H, J=7) ; 1.17-1.05 (m, 1 H) ; 1.04 (s, 9 H) ; 0.90 (d, 3 H, J=6) ; 0.84 (d, 3 H, J=6) ; MS 434 (M+H)⁺.

【0222】出発物質は次のようにして調製した：実施例45 (i) ~ (v) に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペンタントリカルボキシレートおよび4-エチルベンジルプロミドから、N¹-[2 (R)-[2-(4-エチルフェニル)-1 (RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 524 (M+H)⁺.

【0223】実施例53

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.1 gのN¹-[2 (R)-1 (RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-3-メチルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.132 gのN¹-[2 (R)-[1 (RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-3-メチルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得

れた；

nmr (MeOD) : 4.35 (s, 1 H) ; 4.70 (s, 3 H) ; 4.68-4.57 (m, 1 H) ; 2.31-2.19 (m, 1 H) ; 1.75-1.29 (m, 4 H) ; 1.14-0.95 (m, 11 H) ; 0.91-0.78 (m, 12 H) ; MS : 372 (M+H)⁺.

【0224】出発物質は次のようにして調製した：実施例45 (i) ~ (v) に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペンタントリカルボキシレートおよびメタリルプロミドから、N¹-[2 (R)-1 (RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-3-メチルブチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 462 (M+H)⁺.

【0225】実施例54

実施例44の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.127 gのN¹-[2 (R)-[1 (RまたはS)-(カルボキシ)-2-(1-ナフチル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.033 gのN¹-[2 (R)-[1 (RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-(1-ナフチル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 7.99 (m, 1 H) ; 7.83 (m, 1 H) ; 7.71 (d, 1 H, J=7) ; 7.52-7.23 (m, 4 H) ; 4.46 (s, 1 H) ; 3.16 (t, 1 H, J=12) ; 3.00-2.88 (m, 1 H) ; 2.77 (s, 3 H) ; 2.75-2.62 (m, 2 H) ; 1.62-1.38 (m, 2 H) ; 1.21-1.10 (m, 1 H) ; 1.08 (s, 9 H) ; 0.95 (d, 3 H, J=6) ; 0.85 (d, 3 H, J=6) ; MS : 456 (M+H)⁺.

【0226】出発物質は次のようにして調製した：実施例45 (i) ~ (v) に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペンタントリカルボキシレートおよび1-(プロモメチル)ナフタレンから、N¹-[2 (R)-[1 (RまたはS)-(カルボキシ)-2-(1-ナフチル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 441 (M+H)⁺.

【0227】実施例55

実施例45 (i) ~ (v) に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル4-メチル-1, 1, 2 (R)-ペンタントリカルボキシレートおよび2-(プロモメチル)ナフタレンからそして部(v)においてO-(*t*-ブチルジフェニルシリル)ヒドロキシルアミンを使用して、N¹-[2 (R)-[1 (Rま

75

たはS) - (t-ブチルジフェニルシリルオキシカルバモイル) - 2 - (2-ナフチル) エチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 694 (M+H)⁺.

【0228】 0.102 g の N² - [2 (R) - [1 (RまたはS) - (t-ブチルジフェニルシリルオキシカルバモイル) - 2 - (2-ナフチル) エチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドを 3 ml の乾燥テトラヒドロフラン中に溶解し、そして 0.15 ml のテトラヒドロフラン中の 1 モルのテトラブチルアンモニウムフルオリドを添加した。室温において 1 時間攪拌した後、この混合物を 1 モルの塩酸中に注ぎ、そして生成物は酢酸エチルで数回抽出した。抽出液を一緒にし、そして 1 モルの塩酸および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をジエチルエーテルで粉砕した。0.049 g の N² - [2 (R) - [1 (RまたはS) - (ヒドロキシカルバモイル) - 2 - (2-ナフチル) エチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD): 7.76 (m, 3H); 7.57 (s, 1H); 7.42 (m, 2H); 7.26 (dd, 1H, J=7.2); 4.39 (s, 1H); 3.01 (t, 1H, J=1.2); 2.92-2.79 (m, 2H); 2.73 (s, 3H); 2.61-2.49 (m, 1H); 1.65-1.52 (m, 1H); 1.50-1.37 (m, 1H); 1.19-1.09 (m, 1H); 1.07 (s, 9H); 0.92 (d, 3H, J=6); 0.85 (d, 3H, J=6); MS: 456 (M+H)⁺.

【0229】 実施例 56

実施例 44 の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.127 g の N² - [2 (R) - [1 (RまたはS) - (カルボキシ) - (2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) エチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.055 g の N² - [2 (R) - [2 - (2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) - 1 (RまたはS) - (ヒドロキシカルバモイル) エチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD): 7.99 (d, 2H, J=7.5); 8.28 (d, 2H, J=7.5); 7.75 (t, 2H, J=7.5); 4.72 (dd, 1H, J=14.10); 4.42 (s, 1H); 4.02 (dd, 1H, J=14.4); 3.03-2.93 (m, 1H); 2.90-2.80 (m, 1H); 2.74 (s,

76

3H); 1.70-1.57 (m, 1H); 1.53-1.38 (m, 1H); 1.23-1.14 (m, 1H); 1.10 (s, 9H); 0.94 (d, 3H, J=6); 0.85 (d, 3H, J=6); MS: 525 (M+H)⁺.

【0230】 出発物質は次のようにして調製した:

(i) 実施例 45 (i) ~ (iv) に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル 1-t-ブチル 4-メチル-1, 1, 2 (R) - (カルボキシ) - (2, 3-ジペンタントリカルボキシレートおよび N-(プロモメチル) ナフタルイミドから、N² - [2 (R) - [1 (RまたはS) - (カルボキシ) - (2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンズ [d, e] イソキノル-2-イル) エチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 570 (M+H)⁺.

【0231】 実施例 57

実施例 1 の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.15 g の N² - [2 (R) - [2-ベンズアミド-1 (RまたはS) - (ベンジルオキシカルバモイル) エチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから 0.112 g の N² - [2 (R) - [2-ベンズアミド-1 (RまたはS) - (ヒドロキシカルバモイル) エチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD): 7.77 (m, 2H); 7.56-7.40 (m, 3H); 4.28 (s, 1H); 3.60-3.46 (m, 2H); 2.86-2.76 (m, 1H); 2.72 (s, 3H); 2.70-2.58 (m, 1H); 1.66-1.55 (m, 1H); 1.50-1.36 (m, 1H); 1.20-1.08 (m, 1H); 1.04 (s, 9H); 0.92 (d, 3H, J=6.5); 0.85, J=6.5; MS: 449 (M+H)⁺.

【0232】 出発物質は次のようにして調製した:

(i) 5 ml のメタノール中の 0.226 g の N² - [2 (R) - [1 (RまたはS) - (ベンジルオキシカルバモイル) - 2-フタルイミドエチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドの溶液を、8 ml のメタノール中の 0.33 モルのヒドラジン水和物の溶液で処理した。この混合物を室温において一夜攪拌し、そして溶媒を蒸発により除去した。残留物を 4 ml のクロロホルム/メタノール/酢酸/水 (120:15:3:2) とともに攪拌し、そして非溶解固体を濾過した。濾液をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム/メタノール/酢酸/水 (120:15:3:2) で溶離した。生成物を含有する分画を蒸発させ、そしてトルエンの存在下に数回再蒸発させて水および酢酸を除去した。0.203 g の N²

77

— [2 (R) — [2-アミノ-1 (RまたはS) — (ベンジルオキシカルバモイル) エチル] — 4-メチルパレリル] — N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD): 7.50-7.33 (m, 5H); 4.93 (m, 2H); 4.23 (s, 1H); 3.03 (dd, 1H, J=14.9); 2.83-2.70 (m, 2H); 2.68 (s, 3H); 2.44-2.32 (m, 1H); 1.58-1.47 (m, 1H); 1.45-1.29 (m, 1H); 1.10-1.02 (m, 1H); 0.99 (s, 9H); 0.88 (d, 3H, J=7); 0.84 (d, 3H, J=6)。

【0233】(11) 0.2gのN² — [2 (R) — [2-アミノ-1 (RまたはS) — (ベンジルオキシカルバモイル) エチル] — 4-メチルパレリル] — N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドを、0.05gのN-メチルモルホリン中に溶解した。この溶液を0℃に冷却し、そして0.077gの塩化ベンジルを添加した。室温において20時間攪拌した後、この混合物を5%の水性炭酸水素ナトリウム溶液中に注ぎ、そして生成物を酢酸エチルで溶離した。抽出液を5%の水性クエン酸溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチルで溶離すると、0.145gのgのN² — [2 (R) — [2-ベンズアミド-1 (RまたはS) — (ベンジルオキシカルバモイル) エチル] — 4-メチルパレリル] — N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD): 7.80 (m, 2H); 7.59-7.42 (m, 3H); 7.33-7.19 (m, 5H); 4.86 (d, 1H, J=12); 4.70 (d, 1H, J=12); 4.28 (s, 1H); 3.61-3.46 (m, 2H); 2.88-2.77 (m, 1H); 2.71 (s, 3H); 2.65-2.55 (m, 1H); 1.60-1.48 (m, 1H); 1.46-1.31 (m, 1H); 1.11-0.96 (m, 10H); 0.90 (d, 3H, J=6); 0.83 (d, 3H, J=6)。

【0234】実施例58

実施例57(1)に記載する方法に類似する方法で、生成物を炭化水素で処理して塩酸塩を形成した後、0.1gのN² — [2 (R) — [1 (RまたはS) — (ヒドロキシカルバモイル) — 2-フタルイミドエチル] — 4-メチルパレリル] — N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.08gのN² — [2 (R) — [2-アミノ-1 (RまたはS) — (ヒドロキシカルバモイル) エチル] — 4-メチルパレリル] — N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド塩酸塩が白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD): 4.24 (s, 1H); 3.23

78

(dd, 1H, J=12.5, 10); 2.92 (dd, 1H, J=12.5, 3); 2.84-2.76 (m, 1H); 2.69 (s, 3H); 2.61-2.53 (m, 1H); 1.66-1.55 (m, 1H); 1.20-1.12 (m, 1H); 1.01 (s, 9H); 0.89 (d, 3H, J=6); 0.85 (d, 3H, J=6); MS: 345 (M+H)⁺。

【0235】実施例59

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.105gのN² — [2 (R) — [2-アセトアミド-1 (RまたはS) — (ベンジルオキシカルバモイル) エチル] — 4-メチルパレリル] — N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.08gのN² — [2 (R) — [2-アセトアミド-1 (RまたはS) — (ヒドロキシカルバモイル) エチル] — 4-メチルパレリル] — N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD): 4.16 (s, 1H); 3.29 (dd, 1H, J=14, 3.5); 3.14 (dd, 1H, J=14, 9); 2.66-2.57 (m, 4H); 2.42-2.33 (m, 1H); 1.80 (s, 3H); 1.51-1.43 (m, 1H); 1.36-1.25 (m, 1H); 1.04-0.95 (m, 1H); 0.93 (s, 9H); 0.80 (d, 3H, J=6); 0.74 (d, 3H, J=6; MS: 387 (M+H)⁺。

【0236】出発物質は次のようにして調製した: 実施例57(11)に記載する方法に類似する方法で、N² — [2 (R) — [2-アミノ-1 (RまたはS) — (ベンジルオキシカルバモイル) エチル] — 4-メチルパレリル] — N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドおよび酢酸無水物から、N² — [2 (R) — [2-アセトアミド-1 (RまたはS) — (ベンジルオキシカルバモイル) エチル] — 4-メチルパレリル] — N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 477 (M+H)⁺。

【0237】実施例60

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.18gのN² — [2 (R) — [1 (RまたはS) — (ベンジルオキシカルバモイル) — 2-(モルホリノ) エチル] — 4-メチルパレリル] — N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.11gのN² — [2 (R) — [1 (RまたはS) — (ヒドロキシカルバモイル) — 2-(モルホリノ) エチル] — 4-メチルパレリル] — N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD): 4.23 (s, 1H); 3.60 (m, 4H); 2.74 (t, 1H, J=12); 2.68 (s, 3H); 2.63 (dt, 1H, J=10, 4); 2.53-2.42 (m, 3H); 2.27-2.20 (m, 2H); 2.14 (dd, 1H, J=14, 3.

79

5) ; 1.55-1.45 (m, 1H) ; 1.42-1.30 (m, 1H) ; 1.14-1.05 (m, 1H) ; 1.01 (s, 9H) ; 0.86 (d, 3H, J=6) ; 0.82 (d, 3H, J=6) ; MS : 415 (M+H)⁺.

【0238】出発物質は次のようにして調製した：4mlのジメチルホルムアミド中の0.27gのN²-[2(R)-[2-アミノ-1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミド、0.25gのN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび0.5mlのビス(2-ヨウドエチル)エーテルの混合物を室温において暗所で3日間放置した。この混合物を水中に注ぎ、そして酢酸エチルで溶離した。酢酸エチル抽出液を順次に水、水性チオ硫酸ナトリウム溶液、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させた。ジエチルエーテルで粉砕後、0.18gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-(モルホリノ)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 505 (M+H)⁺.

【0239】実施例61

0.04gの水素化リチウム1水和物を、4mlのメタノールおよび8mlの水の混合物中の0.141gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドの溶液に添加した。15分後、この混合物を1モルの塩酸中に注ぎ、そしてこの溶液を5%のメタノールを含有する酢酸エチルで反復して抽出した。一緒にした抽出液を水で洗浄し、次いで蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで粉砕した後、0.121gのN²-[2(R)-[2-(カルボキシベンズアミド)-1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 7.98 (dd, 1H, J=7.5, 2) ; 7.59 (dt, 1H, J=7.5, 2) ; 7.52 (dt, 1H, J=7.5, 2) ; 7.44 (dd, 1H, J=7.5, 2) ; 4.28 (s, 1H) ; 3.55 (dd, 1H, J=14, 6.5) ; 3.45 (dd, 1H, J=14, 4) ; 2.95-2.87 (m, 1H) ; 2.71 (s, 3H) ; 2.70-2.62 (m, 1H) ; 1.63-1.54 (m, 1H) ; 1.44-1.34 (m, 1H) ; 1.15-1.06 (m, 1H) ; 1.03 (s, 9H) ; 0.88 (dd, 1H, J=6) ; 0.84 (dd, 1H, J=6) ; MS : 493 (M+H)⁺.

【0240】実施例62

80

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.11gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-(3-カルボキシプロピオンアミド)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.075gのN²-[2(R)-[2-(3-カルボキシプロピオンアミド)-1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 4.23 (s, 1H) ; 3.39-3.21 (m, 2H) ; 2.77-2.69 (m, 1H) ; 2.68 (s, 3H) ; 2.55 (t, 2H, J=7) ; 2.49-2.37 (m, 3H) ; 1.58-1.49 (m, 1H) ; 1.42-1.321 (m, 1H) ; 1.12-1.03 (m, 1H) ; 0.99 (s, 9H) ; 0.86 (d, 3H, J=6) ; 0.81 (d, 3H, J=6) ; MS 445 (M+H)⁺.

【0241】出発物質は次のようにして調製した：実施例57(11)に記載する方法に類似する方法で、N²-[2(R)-[2-アミノ-1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルボニル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドおよびコハク酸無水物から、N²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルボニル)-2-(3-カルボキシプロピオンアミド)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS : 535 (M+H)⁺.

【0242】実施例63

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.15gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-スクシニミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.11gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-スクシニミドエチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 3.88 (dd, 1H, J=14, 10) ; 3.37 (dd, 1H, J=14, 4) ; 2.80 (dt, 1H, J=14, 3.5) ; 2.72 (s, 3H) ; 2.65 (m, 5H) ; 1.60-1.51 (m, 1H) ; 1.46-1.35 (m, 1H) ; 1.14-1.05 (m, 1H) ; 1.03 (s, 9H) ; 0.88 (d, 3H, J=6) ; 0.82 (d, 3H, J=6) ; MS : 427 (M+H)⁺.

【0243】出発物質は次のようにして調製した：6mlの乾燥ジメチルホルムアミド中の0.318gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルボニル)-2-(カルボキシプロピオンアミド)エ

81

チル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - パリンアミドの溶液を、0.09 g のヒドロキシベンゾトリアゾール、0.09 g の N - メチルモルホリンおよび 0.144 g の 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカーボジイミドで処理した。この混合物を室温において 20 時間攪拌し、次いで 5 % の水性炭酸水素ナトリウム溶液中に注いだ。生成物を酢酸エチルで抽出し、そして抽出液を 5 % のクエン酸溶液で洗浄し、そして飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン中の 5 % のメタノールで溶離すると、0.16 g の N² - [2 (R) - [1 (R または S) - (ベンジルオキシカルバモイル) - 2 - スクシンイミドエチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - パリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS : 517 (M+H) ⁺。

【0244】実施例 6.4

実施例 1 の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.12 g の N² - [2 (R) - [1 (R または S) - (ベンジルオキシカルバモイル) - 4 - (カルボキシ) プチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - パリンアミドから、0.088 g の N² - [2 (R) - [4 - カルボキシ - 1 (R または S) - (ヒドロキシカルバモイル) プチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - パリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD) : 4.14 (s, 1H) ; 2.63 - 2.54 (m, 4H) ; 2.12 (t, 2H, J=7) ; 2.10 - 2.02 (m, 1H) ; 1.8 - 1.22 (m, 6H) ; 1.02 - 0.93 (m, 1H) ; 0.91 (s, 9H) ; 0.78 (d, 3H, J=6) ; 0.73 (d, 3H, J=6) ; MS : 402 (M+H) ⁺。

【0245】出発物質は次のようにして調製した: 0.09 g の N² - [2 (R) - [1 (R または S) - (ベンジルオキシカルバモイル) - 4 - (メトキシカルボニル) プチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - パリンアミド、0.012 g の水素化リチウム 1 水和物、0.55 ml のテトラヒドロフランおよび 0.36 ml の水の混合物を室温において 3 日間攪拌した。テトラヒドロフランを蒸発により除去し、そして残留物を酢酸エチルで希釈し、そして 2 つの部分の 0.5 モルの塩酸で、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を蒸発により除去すると、0.078 g の N² - [2 (R) - [1 (R または S) - (ベンジルオキシカルバモイル) - 4 - (カルボキシ) プチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - パリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS : 492 (M+H) ⁺。

【0246】実施例 6.5

82

実施例 1 の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.094 g の 0.094 g の N² - [2 (R) - [1 - (ベンジルオキシカルバモイル) - 4 - (1 - ピロリジニル) プチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - パリンアミドの異性体の混合物から、0.066 g の N² - [2 (R) - [1 - (ヒドロキシカルバモイル) - 4 - (1 - ピロリジニル) プチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - パリンアミドが灰色の固体として、ジステレオマーの混合物として、得られた; MS : 441 (M+H) ⁺。

【0247】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 実施例 4.5 (1) に記載する方法に類似する方法で、5.0 g の 1, 2 - ジベンジル 1 - t - プチル 4 - メチル - 1, 1, 2 (R) - ペンタントリカルボキシレートおよび 3.3 g のプロパルギルプロミドから、5.68 g の 1, 2 - ジベンジル 1 - t - プチル 4 - メチル - 1 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イル) - 1, 1, 2 (R) - ペンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた; MS : 493 (M+H) ⁺。

【0248】(11) 7 ml のジオキサン中の 0.501 g の 1, 2 - ジベンジル 1 - t - プチル 4 - メチル - 1 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イル) - 1, 1, 2 (R) - ペンタントリカルボキシレート、0.17 ml のピロリジン、0.083 g のパラホルムアルデヒド、0.39 ml の氷酢酸および 0.004 g の塩化第 1 銅の混合物を窒素雰囲気下に室温において 15 分間攪拌し、次いで 2 時間還流加熱した。次いで、この混合物を室温においてさらに 2 時間攪拌し、蒸発させ、そして残留物を水とジクロロメタンとの間に分配した。水性相の pH を水酸化アンモニウムの添加により 10 に調節し、そしてジクロロメタン層を分離した。水性相を 3 つの部分のジクロロメタンで抽出し、そして一緒にした抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、褐色油が得られ、これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル / ヘキサン (4 : 1) で溶離すると、0.489 g の 1, 2 - ジベンジル 1 - t - プチル 4 - メチル - 1 - (4 - ピロリジニルプロ - 2 - イン - 1 - イル) - 1, 1, 2 (R) - ペンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた; MS : 576 (M+H) ⁺。

【0249】(111) 実施例 4.5 (11) ~ (v) に記載する方法に類似する方法で、1, 2 - ジベンジル 1 - t - プチル 4 - メチル - 1 - (4 - ピロリジニルプロ - 2 - イン - 1 - イル) - 1, 1, 2 (R) - ペンタントリカルボキシレートから、N² - [2 (R) - [1 - (ベンジルオキシカルバモイル) - 4 - (1 - ピロリジニル) プチル] - 4 - メチルパレリル] - N¹, 3 - ジメチル - L - パリンアミドが白色固体の形態で、ジステレオマーの混合物として得られた; MS : 531 (M

+H)⁺.

【0250】実施例66

実施例44の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.14gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(カルボキシ)-6-フェニルヒドロキシル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.046gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-6-フェニルヒドロキシル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD): 7.24 (m, 2H); 7.13 (m, 3H); 4.25 (s, 1H); 2.69 (s, 3H); 2.3 (m, 1H); 2.55 (t, 2H, J=7); 2.17-2.09 (m, 1H); 1.64-1.45 (m, 4H); 1.42-1.13 (m, 6H); 1.10-1.02 (m, 1H); 0.98 (s, 9H); 0.88 (d, 3H, J=6); 0.83 (d, J=6); MS 462 (M+H)⁺.

【0251】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 実施例45(1)に記載する方法に類似する方法で、7.28gの1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル4-メチル-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートおよび3.88gのアリルプロミドから、7.234gの1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル4-メチル-1-(プロブ-2-エン-1-イル)-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた; MS: 495 (M+H)⁺.

【0252】(11) 1.23gの1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル4-メチル-1-(プロブ-2-エン-1-イル)-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレート、3mlのオスミウムテトロキシドの1%の水溶液、2.44gの過ヨウ素酸ナトリウム、15mlのジエチルエーテルおよび15mlの水の混合物を室温において1時間攪拌した。さらに3.25gの過ヨウ素酸ナトリウムを添加し、そしてこの混合物を室温において24時間攪拌した。エーテル層を分離し、そして水性層をジエチルエーテルで溶解した。一緒にしたエーテル層を5%の水性アスコルビン酸溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で反復して洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、この溶液を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/ジエチルエーテル(8:1)で溶解すると、0.955gの1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル1-(ホルミルメチル)-4-メチル-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた; MS: 497 (M+H)⁺.

【0253】(111) 8mlの乾燥テトラヒドロフラン中の0.496gの1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル1-(ホルミルメチル)-4-メチル-1, 1, 2

(R)-ペンタントリカルボキシレート、0.176gの炭酸カリウムおよび0.576gの3-フェニルプロピトリフェニルホスホニウムプロミドの混合物を窒素雰囲気下に3日間還流加熱した。溶媒を蒸発により除去し、そしてジエチルエーテルとともに攪拌した。分離した固体を濾過し、そして濾液を蒸発させた。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/酢酸エチル(6:1)で溶解すると、0.397gの1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル4-メチル-1-(5-フェニルペント-2-エン-1-イル)-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた。

【0254】(1v) 実施例45(1)~(1v)に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル4-メチル-1-(5-フェニルペント-2-エン-1-イル)-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートから、N²-[2(R)-[1(RまたはS)-(カルボキシ)-6-フェニルヒドロキシル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 447 (M+H)⁺.

【0255】実施例67

実施例44の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.15gのN²-[2(R)-[4-アセトキシ-1(RまたはS)-(カルボキシ)ブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.043gのN²-[2(R)-[4-アセトキシ-1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)ブチル]-4-メチルバレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD): 4.22 (s, 1H); 4.02-3.68 (m, 2H); 2.68-2.60 (m, 4H); 2.2 (dt, 1H, J=11, 3.5); 1.93 (s, 3H); 1.65-1.37 (m, 5H); 1.36-1.26 (m, 1H); 1.06-0.98 (m, 1H); 0.96 (s, 9H); 0.84 (d, 3H, J=7); 0.77 (d, 3H, J=7); MS: 416 (M+H)⁺.

【0256】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 5mlの乾燥ジエチルエーテル中の2.47gの1, 2-ジベンジル1-*t*-ブチル4-メチル-1-(プロブ-2-エン-1-イル)-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートの溶液を0℃冷却し、そして0.325mlのモノクロロポランメチルサルファイド錯塩を添加した。この混合物を室温において2時間攪拌し、次いで0℃に冷却し、そして0.5mlの水、2.3mlの1.5モルの水性水酸化ナトリウム溶液および2.3mlの30%の水性過酸化水素を添加した。この混合物を室温において3時間攪拌し、次いで5%の

85

水性クエン酸溶液で酸性化した。生成物をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/酢酸エチル(5:1)で溶離すると、1.098gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた; MS: 513 (M+H)⁺。

【0257】(iii) 0℃の10mlのピリジン中の1.069gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートの溶液を、0.643gの酢酸無水物で処理した。この混合物を室温において20時間攪拌し、そして蒸発させた。残留物を酢酸エチル中に溶解し、そしてこの溶液を1モルの塩酸および飽和水性水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発により除去すると、1.155gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル1-(3-アセトキシプロピル)-4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートが油の形態で得られた。

【0258】(iv) 実施例45(i)~(iv)に記載する方法に類似する方法で、1,2-ジベンジル1-t-ブチル1-(3-アセトキシプロピル)-4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートから、N²-[2(R)-[4-アセトキシ-1(RまたはS)-(カルボキシ)ブチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 401 (M+H)⁺。

【0259】実施例68

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.058gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-ヒドロキシブチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.027gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)ブチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD): 4.25 (s, 1H); 3.46 (t, 2H, J=6); 2.70 (s, 3H); 2.67 (dt, 1H, J=11, 4); 2.16 (dt, 1H, J=11, 3.5); 1.67-1.31 (m, 6H); 1.12-1.04 (m, 1H); 1.01 (s, 9H); 0.88 (d, 3H, J=6); 0.83 (d, 3H, J=6); MS: 374 (M+H)⁺。

【0260】出発物質は次のようにして調製した:

(i) 実施例1(iii)に記載する方法に類似する方法で、N²-[2(R)-[4-アセトキシ-1(Rま

86

たはS)-(カルボキシ)ブチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドから、N²-[2(R)-[4-アセトキシ-1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)ブチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた。

【0261】(ii) 実施例64の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.1gのN²-[2(R)-[4-アセトキシ-1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)ブチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.058gのN²-[2(R)-[4-アセトキシ-1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-ヒドロキシブチル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD): 7.46 (m, 2H); 7.37 (m, 3H); 4.88 (m, 2H); 4.23 (s, 1H); 3.44 (t, 2H, J=7); 2.74-2.65 (m, 4H); 2.14-2.06 (m, 1H); 1.63-1.55 (m, 1H); 1.50-1.29 (m, 6H); 1.04-0.95 (m, 10H); 0.87 (d, 3H, J=7); 0.82 (d, 3H, J=7)。

【0262】実施例69

実施例44の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.1gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(カルボキシ)-3-フタルイミドプロピル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.060gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-3-フタルイミドプロピル]-4-メチルパレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD): 7.87-7.76 (m, 4H); 4.20 (s, 1H); 3.68-3.51 (m, 2H); 2.74-2.65 (m, 4H); 2.22 (dt, 1H, J=10, 3.5); 2.05-1.93 (m, 1H); 1.85-1.75 (m, 1H); 1.54-1.45 (m, 1H); 1.41-1.29 (m, 1H); 1.13-1.04 (m, 1H); 1.06 (s, 9H); 0.86 (d, 3H, J=6); 0.81 (d, 3H, J=6); MS: 489 (M+H)⁺。

【0263】出発物質は次のようにして調製した:

(i) 8.2mlのテトラヒドロフラン中のボランの1モルの溶液を、40mlの乾燥テトラヒドロフラン中の4.055gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル1-(ホルミルメチル)-4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートの溶液に添加した。5分間攪拌した後、この混合物を5%水性クエン酸溶液で酸

87

性化し、そして酢酸エチルで2回抽出した。一緒にした抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/酢酸エチルで溶離すると、2.518gの1,2-ジベンジル1-*t*-ブチル1-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色の油の形態で得られた。

【0264】(11) 50mlの乾燥テトラヒドロフラン中の2.911gの1,2-ジベンジル1-*t*-ブチル1-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートおよび1.755gのフタルイミドの混合物を0℃に冷却し、そして2.047gのジエチルアゾジカルボキシレートを添加した。この混合物を窒素雰囲気下に室温において20時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/酢酸エチル(5:1)で溶離すると、3.001gの1,2-ジベンジル1-*t*-ブチル1-(2-フタルイミドエチル)-4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色のガムの形態で得られた。

【0265】(111) 実施例45(11)~(1v)に記載する方法に類似する方法で、1,2-ジベンジル1-*t*-ブチル1-(2-フタルイミドエチル)-4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートから、N²-[2(R)-[1(RまたはS)-(カルボキシ)-3-フタルイミドプロピル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS: 474 (M+H)⁺。

【0266】実施例70

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.075gのN²-[2(R)-[1-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-メチルプロピル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドの異性体の1:1混合物から、0.041gのN²-[2(R)-[1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-メチルプロピル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS: 358 (M+H)⁺。

【0267】出発物質は次のようにして調製した：

(1) 実施例45(1)に記載する方法に類似する方法で、1-ベンジル-4-*t*-ブチル3-*t*-ブトキシカルボニル-2(R)-イソプロピルスクシネートおよびヨウ化イソブチルから、1-ベンジル-4-*t*-ブチル3-*t*-ブトキシカルボニル-2(R)-イソブチル-3-イソプロピルスクシネートが油の形態で得られた；MS: 463 (M+H)⁺。

【0268】(11) 実施例2(111)に記載する方

88

法に類似する方法で、1-ベンジル-4-*t*-ブチル3-*t*-ブトキシカルボニル-2(R)-イソブチル-3-イソプロピルスクシネートから、1-ベンジル2(R)-イソブチル-3-(RS)-イソプロピルスクシネートが無色の油の形態で得られた；MS: 306 (M+H)⁺。

【0269】(111) 0.19gの1-ベンジル2(R)-イソブチル-3-(RS)-イソプロピルスクシネートを5mlのジクロロメタン中に溶解し、そしてこの溶液を-70℃に冷却した。5mlのイソブテンを添加し、次いで2滴の濃硫酸を添加した。フラスコに緊密に蓋をし、そしてこの混合物を室温において3日間攪拌した。この混合物を5%の水性炭酸水素ナトリウム溶液中に注ぎ、そして生成物をジエチルエーテルが4回抽出した。一緒にした抽出液を5%の水性炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、次いで飽和水性塩化ナトリウム溶液で洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/ジエチルエーテル(8:1)で溶離すると、0.134gの1-ベンジル4-*t*-ブチル2(R)-イソブチル-3-(RS)-イソプロピルスクシネートが無色の油の形態で得られた；MS: 363 (M+H)⁺。

【0270】(1v) 0.134gの1-ベンジル4-*t*-ブチル2(R)-イソブチル-3-(RS)-イソプロピルスクシネートを、0.08gの10%の炭素担持パラジウムを含有する10mlのメタノール中に溶解した。水素雰囲気下に8時間攪拌した後、触媒を濾過により除去し、そして溶媒を蒸発により除去すると、4-*t*-ブチル2(R)-イソブチル-3-(RS)-イソプロピルスクシネートが無色のガムの形態で得られた；MS: 273 (M+H)⁺。

【0271】(v) 実施例1(1)~(111)に記載する方法に類似する方法で、4-*t*-ブチル2(R)-イソブチル-3-(RS)-イソプロピルスクシネートから、N²-[2(R)-[1-(ベンジルオキシカルバモイル)-2-メチルプロピル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；MS: 399 (M+H)⁺。

【0272】実施例71

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.115gのN²-[2(R)-[2-(4-ビフェニル)1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.065gのN²-[2(R)-[2-(4-ビフェニル)1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた；

¹H nmr (MeOD): 7.60-7.17 (m, 9H)；

89

4.36 (s, 3H); 2.94-2.68 (m, 6H); 2.53-2.42 (m, 1H); 1.63-1.52 (m, 1H); 1.50-1.33 (m, 1H); 1.19-1.08 (m, 1H); 1.07 (s, 9H); 0.94 (d, 3H, J=6); 0.85 (d, 3H, J=6); MS: 482 (M+H)⁺.

【0273】出発物質は次のようにして調製した: 実施例45(1)~(v)に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートおよび4-フェニルベンジルプロミドから、N¹-[2(R)-[2-(4-ピフェニル)1(R)またはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 572 (M+H)⁺.

【0274】実施例72

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.155gのN¹-[2(R)-[2-(3-ピフェニル)1(R)またはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.105gのN¹-[2(R)-[2-(3-ピフェニル)1(R)またはS)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (MeOD): 7.58 (m, 2H); 7.46-7.28 (m, 6H); 7.05 (m, 1H); 4.34 (s, 1H); 2.98-2.68 (m, 6H); 2.54-2.43 (m, 1H); 1.62-1.52 (m, 1H); 1.49-1.37 (m, 1H); 1.23-1.10 (m, 1H); 1.07 (s, 9H); 0.93 (d, 3H, J=6H); 0.85 (d, 3H, J=6H); MS: 482 (M+H)⁺.

【0275】出発物質は次のようにして調製した: 実施例45(1)~(v)に記載する方法に類似する方法で、1, 2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1, 1, 2(R)-ペンタントリカルボキシレートおよび3-フェニルベンジルプロミドから、N¹-[2(R)-[2-(3-ピフェニル)1(R)またはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた; MS: 572 (M+H)⁺.

【0276】実施例73

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、5.52gのN¹-[2(R)-[1(S)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドから、3.92gのN¹-[2(R)-[1(S)-(ヒ

90

ドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体の形態で得られた;

nmr (CD₃OD): 4.27 (s, 1H); 2.72-2.62 (m, 4H); 2.32-2.2 (m, 1H); 1.58-1.45 (m, 1H); 1.43-1.28 (m, 1H); 1.13-1.05 (m, 4H); 1.02 (s, 9H); 0.89 (d, 3H, J=5); 0.83 (d, 3H, J=5); MS: 330 (M+H)⁺.

10 【0277】出発物質は次のようにして調製した:

(1) 400gのD-ロイシンを296mlの濃硫酸を含有する5リットルの水中に溶解し、そして-2℃に冷却した。1.25リットルの水中の421gの溶液をゆっくり添加し、その間温度を-2℃に保持した。この混合物を0℃において1.5時間攪拌し、次いで室温に一夜加温した。この混合物を酢酸エチルで3回抽出した。一緒にした有機抽出液を塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、168gのD-ロイシン酸が淡黄色油として得られた。

20 【0278】上の節に従い得られた水性相を-2℃に冷却し、そしてその節に記載するのと同じ方法で重硝酸ナトリウムで処理して、さらに222gのD-ロイシン酸を黄色油として得た(合計の収量390g)。

【0279】(11) 278gのベンジルプロミドを、2.5リットルの酢酸エチル中の215gのD-ロイシン酸および246gのトリエチルアミンの攪拌した溶液に添加した。次いで、この混合物を還流下に5時間攪拌し、冷却し、そして濾過してトリエチルアミン臭化水素酸塩を除去した。濾液を2モルの塩酸、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、225gのD-ロイシン酸が黄色液体として得られた。

30 【0280】(111) 500mlのジクロロメタン中の177gのD-ロイシン酸ベンジルエステルの溶液を、1リットルのジクロロメタン中の248gのトリフルオロメタンスルホン酸無水物の攪拌した溶液に、0℃において1.5時間かけて添加した。この混合物を0℃において一夜攪拌し、次いで2回水、飽和重炭酸ナトリウム溶液および飽和ブラインで洗浄した。有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、258gの褐色油が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の2%の酢酸エチルで溶離すると、223gのベンジル2-(R)-トリフルオロメタンスルホニル-4-メチルパレレートが黄色油として得られた; Rf=0.52(10%の酢酸エチル/ヘキサン)。

40 【0281】(1v) 150mlの乾燥N, N-ジメチルホルムアミド中の147gのベンジルt-ブチルマロネートの溶液を、800mlのN, N-ジメチルホルム

91

アミド中の14.9gの水素化ナトリウムの攪拌した懸濁液に30分かけて滴々添加した。ガス発生が止むまで、この溶液を室温において1時間攪拌した。この溶液を0℃に冷却し、そして750mlの乾燥ジクロロメタン中のベンジル2-(R)-トリフルオロメタンスルホニル-4-メチルバレレートで処理した。この溶液を0℃において1時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残留物を2リットルのジクロロメタン中に溶解した。この溶液を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液および塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、276gの黄色油が得られた。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の5%の酢酸エチルで溶離すると、230.5gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートが無色の油として得られた。

【0282】(v) 212mlのイソプロパノール中の17.05gの1,2-ジベンジル1-t-ブチル4-メチル-1,1,2(R)-ペンタントリカルボキシレートの溶液を、5.2gの10%の炭素担持パラジウムの存在下に水素化した。触媒を濾過により除去し、そして濾液を10.36mlのピリジンおよび43.7mlの40%の水性ホルムアルデヒドで処理した。この混合物を室温において4日間攪拌し、蒸発乾固し、そして残留物を酢酸エチル中に溶解した。この溶液を5%水性クエン酸溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発により除去し、そして得られた油をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1.5%のメタノール/ジクロロメタンで溶離すると、7.98gの4-t-ブチル-2(R)-イソブチル-3-メチレンスクシネートが油として得られた；MS：24(M+H)⁺。

【0283】(vi) 400mlの酢酸エチル中の7.92gの4-t-ブチル-2(R)-イソブチル-3-メチレンスクシネートの溶液を、790mgの10%の炭素担持パラジウムの存在下に水素化した。触媒を濾過により除去し、そして濾液の体積を70mlに減少した。この溶液を70℃に加熱し、次いで6mlのジクロロメタンで処理した。固体を150mlの酢酸エチル中に溶解し、そしてこの溶液を一夜放冷した。固体を濾過し、少量の乾燥ジエチルエーテルで洗浄し、そして酢酸エチルから1回再結晶化した。この溶液を2回0.5モルの硫酸、抽出しおよび飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、3.32gの4-t-ブチル-2(R)-イソブチル-3(S)-メチレンスクシネートが得られた；MS：245(M+H)⁺。

【0284】(vii) 実施例1(i)～(iii)に記載する方法に類似する方法で、3.32gの4-t-ブチル-2(R)-イソブチル-3(S)-メチレンスク

92

シネートから、5.52gのN²-[2(R)-[1(S)-(ベンジルオキシカルバモイル)エチル]-4-メチルバレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体として得られた；MS：420(M+H)⁺。

【0285】実施例74

実施例44の最初の節に記載する方法に類似する方法において、1.34gの実施例45(i)～(iv)に類似する方法で調製したN²-[2(R)-[1(RS)-(カルボキシ)-5-フタルイミドベンチル]-4-メチルバレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドから、0.42gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-5-フタルイミドベンチル]-4-メチルバレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドが白色固体として得られた；MS：517(M+H)⁺；nmr(CD₃OD)：8.07(d,1H,J=10)；7.95(m,1H)；7.84-7.75(m,4H)；4.24(m,1H)；3.59(t,2H,J=7)；2.7-2.63(m,4H)；2.13(m,1H)；1.68-1.54(m,3H)；1.52-1.46(m,1H)；1.4-1.28(m,3H)；1.24-1.13(m,1H)；1.09-1.02(m,1H)；1.00s,9H)；0.85(d,3H,J=6)；0.80(d,3H,J=6)。

【0286】実施例75

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、125mgの実施例45(i)～(iv)に類似する方法で調製したN²-[2(R)-[1(RまたはS)(アミノ)(ベンジルオキシカルバモイル)メチル]-4-メチルバレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドから、62mgのN²-[2(R)-[1(RまたはS)(アミノ)(ヒドロキシカルバモイル)メチル]-4-メチルバレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドが淡黄色固体として得られた；MS：331.2345。

【0287】実施例78

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、60mgの実施例45(i)～(v)に記載する方法に類似する方法で調製したN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)(2-フェナセチルアミド)メチル]-4-メチルバレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドから、46mgのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)(2-フェナセチルアミド)メチル]-4-メチルバレリル]-N¹,3-ジメチル-L-バリンアミドが淡黄色固体として得られた；MS：449(M+H)⁺；nmr(CD₃OD)：7.32-7.20(m,5H)；4.45(d,1H,J=8)；4.23(s,1H)；3.58-3.46(m,

2 H) ; 3.07-2.90 (m, 1 H) ; 2.72 (s, 3 H) ; 1.52-1.26 (m, 3 H) ; 1.21-1.02 (m, 1 H) ; 0.98 (s, 9 H) ; 0.86-0.78 (m, 6 H)。

【0288】実施例77

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、200mgの実施例1 (i) ~ (iii) に記載する方法に類似する方法で調製した4-[N-2(R)-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-メチルパレリル]-3-メチル-L-パリル]アミノ] 酸から、162mgの4-[N-2(R)-(ヒドロキシカルバモイル)-4-メチルパレリル]-3-メチル-L-パリル]アミノ] 酸が白色固体として得られた；MS: 388 (M+H)⁺；nmr (CD₃OD) : 7.83 (d, 1H, J=9) ; 4.22 (m, 1H) ; 3.26-3.15 (m, 2H) ; 2.98-2.90 (m, 1H) ; 2.35-2.26 (m, 3H) ; 2.20-2.13 (m, 1H) ; 1.83-1.74 (m, 2H) ; 1.62-1.42 (m, 2H) ; 1.24-1.14 (m, 1H) ; 1.0 (s, 9H) ; 0.92 (d, 3H, J=7) ; 0.86 (d, 3H, J=7)。

【0289】実施例78

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、200mgの実施例1 (i) ~ (iii) に記載する方法に類似する方法で調製したメチル-4-[N-2(R)-[(ベンジルオキシカルバモイル)メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-L-パリル]アミノ] プチレートから、156mgのメチル-4-[N-2(R)-[(ヒドロキシカルバモイル)メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-L-パリル]アミノ] プチレートが灰色の粉末として得られた；nmr (CD₃OD) : 4.22 (s, 1H) ; 3.66 (s, 3H) ; 3.26-3.13 (m, 2H) ; 2.98-2.89 (m, 1H) ; 2.38-2.26 (m, 3H) ; 2.20-2.13 (m, 1H) ; 1.85-1.71 (m, 2H) ; 1.62-1.42 (m, 2H) ; 1.22-1.13 (m, 1H) ; 1.0 (s, 9H) ; 0.91 (d, 3H, J=8) ; 0.86 (d, 3H, J=8)。

【0290】実施例79

実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、200mgの実施例1 (i) ~ (iii) に記載する方法に類似する方法で調製した4-[N-2(R)-[(ベンジルオキシカルバモイル)メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-L-パリル]アミノ]-N-メチルプチルアミドから、139mgの4-[N-2(R)-[(ヒドロキシカルバモイル)メチル]-4-メチルパレリル]-3-メチル-L-パリル]アミノ]-N-メチルプチルアミドが灰色の固体と

して得られた；

nmr (CD₃OD) : 4.19 (s, 1H) ; 3.25-3.10 (m, 2H) ; 3.0-2.89 (m, 1H) ; 2.62 (s, 3H) ; 2.35-2.27 (m, 1H) ; 2.22-2.15 (m, 2H) ; 1.82-1.72 (m, 2H) ; 1.62-1.41 (m, 2H) ; 1.23-1.14 1.0 (s, 9H) ; 0.91 (d, 3H, J=8) ; 0.86 (d, 3H, J=8)。

【0291】実施例80

10 実施例1の最初の節に記載する方法に類似する方法において、0.165gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-(カルバモイル)プチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドから、0.11gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-4-(カルバモイル)プチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが白色固体の形態で得られた；

nmr (MeOD) : 4.15 (s, 1H) ; 2.61 (s, 3H) ; 2.58 (dt, 1H, J=11, 3) ; 2.12-2.02 (m, 3H) ; 1.58-1.45 (m, 4H) ; 1.33-1.18 (m, 2H) ; 1.02-0.93 (m, 1H) ; 0.92 (s, 9H) ; 0.78 (d, 3H, J=6) ; 0.73 (d, 3H, J=6) ; MS: 401 (M+H)⁺。

【0292】出発物質は次のようにして調製した：5mlの乾燥ジメチルホルムアミド中の0.177gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-(カルボキシ)プチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミド、0.062gの1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニウム塩、0.005mlのN-メチルモルホリンおよび0.078gの1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカーボジイミド塩酸塩の混合物を0℃において1時間攪拌し、次いでさらに室温において2日間攪拌した。この溶液を水性炭酸水素ナトリウム溶液中に注ぎ、そして生成物を酢酸エチルで4回抽出した。一緒にした酢酸エチル抽出液を順次に水性炭酸水素ナトリウム溶液、1モルの塩酸、飽和塩化ナトリウム溶液で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、0.166gのN²-[2(R)-[1(RまたはS)-(ベンジルオキシカルバモイル)-4-(カルバモイル)プチル]-4-メチルパレリル]-N¹, 3-ジメチル-L-パリンアミドが無色のガムの形態で得られた；MS: 491 (M+H)⁺。

【0293】次の実施例により、本発明により提供されるアミノ酸誘導体を含有する製剤を例示する。

【0294】

実施例A

95

96

次の成分を含有する錠剤を慣用方法で調製することができる：

成分	錠剤当たり
アミノ酸誘導体	10.0mg
ラクトース	125.0mg
トウモロコシ澱粉	75.0mg
タルク	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
合計重量	215.0mg

実施例B

次の成分を含有するカプセル剤を慣用方法で調製することができる：

成分	錠剤当たり
アミノ酸誘導体	10.0mg
ラクトース	165.0mg
トウモロコシ澱粉	20.0mg
タルク	5.0mg
カプセル充填重量	200.0mg

本発明の主な特徴および態様は、次の通りである。

【0295】1、一般式

【0296】

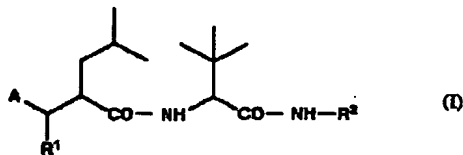
【化23】

*【0297】式中、Aは基

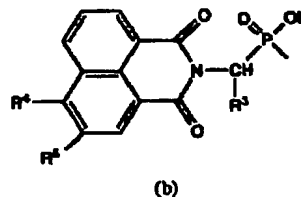
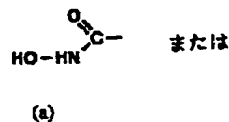
【0298】

【化24】

20



*



【0299】であり、R¹は水素、アミノ、保護されたアミノ、アシルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アミノ、保護されたアミノ、アシルアミノ、マレイミド、スクシンイミド、ナフタルイミド、2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)アミノ、カルボキシー低級アルカノイルアミノ、ピロリジノまたはモルホリノで置換されていてもよく、R²は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、アミノ、保護されたアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、グアニジノ、カルボキシル、保護されたカルボキシル、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ジヒドロキシホスフィニル、

40

ル、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノで置換されていてもよく、R³は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アミノまたは保護されたアミノにより置換されていてもよい、R⁴は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシであり、そしてR⁵は水素またはハロゲンである、の化合物およびそれらの製剤学的に許容されうる塩。

50

【0300】2、R¹が水素、アミノ、アセチルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アミノまたは保護されたアミノにより置換されていてもよく、そしてR²が水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、アミノ、保護されたアミノ、アセチルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、グアニジノ、カルボキシル、保護されたカルボキシル、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ジヒドロキシホスフィニル、ピロリジノ、ピペリジノ、

97

ノまたはモルホリノにより置換されていてもよい、上記第1項記載の化合物。

【0301】3、 R^1 が水素、アミノ、アセチルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはアミノ、フェニル、フタルイミド、スクシンイミド、カルボキシ、アルコキシカルボニル、モルホリノ、ヒドロキシまたはアセトキシにより置換されていてもよい、上記第1または2項記載の化合物。

【0302】4、 R^1 が水素、アミノ、アセチルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、メチル、5-アミノペンチル、4-フタルイミドブチル、5-フタルイミドペンチル、5-ヒドロキシペンチル、5-アセトキシペンチル、アミノメチル、フタルイミドメチル、スクシンイミドメチル、ベンジル、3-フェニルプロピル、3-カルボキシプロピル、3-メトキシカルボニルプロピル、ベンゾイルアミノメチル、モルホリノメチル、アセチルアミノメチル、2-フタルイミドエチル、3-ヒドロキシプロピルまたは3-アセトキシプロピルである、上記第3項記載の化合物。

【0303】5、 R^1 が低級アルキルであり、該低級アルキルはアミノ、アリール、グアニジノ、カルボキシ、ジ（低級アルコキシ）ホスフィニル、ジヒドロキシーホスフィニルまたはモルホリノにより置換されていてもよい、上記第1~4項のいずれかに記載の化合物。

【0304】6、 R^1 がメチル、4-アミノブチル、1-フェニルエチル、5-カルボキシペンチル、ジエトキシホスフィニルメチル、ジヒドロキシホスフィニルメチルまたは5-モルホリノフェニルである、上記第5項記載の化合物。

【0305】7、 R^1 が水素、ヒドロキシメチル、2-アミノエチルまたは4-アミノブチルである、上記第1~6項のいずれかに記載の化合物。

【0306】8、 R^1 が水素である、上記第7項記載の化合物。

【0307】9、 R^1 が水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシである、上記第1~8項のいずれかに記載の化合物。

【0308】10、 R^1 が水素またはヒドロキシである、上記第9項記載の化合物。

【0309】11、 R^5 が水素または酸素である、上記第1~10項のいずれかに記載の化合物。

【0310】12、 N^2 -[(R)-[ヒドロキシカルバモイルメチル]-4-メチルバレリル]- N^1 、3-ジメチル-L-バリンアミド。

【0311】13、 N^2 -[2(RまたはS)-[1(S)-(ヒドロキシカルバモイル)エチル]-4-メチルバレリル]- N^1 、3-ジメチル-L-バリンアミド(異性体2)。

【0312】14、 N^2 -[2(RまたはS)-

98

[[[(5-プロモ-2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]- N^1 、3-ジメチル-L-バリンアミド。

【0313】15、 N^2 -[2(RまたはS)-[[[(R)-(アミノ)[(5-プロモ-2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]- N^1 、3-ジメチル-L-バリンアミド。

【0314】16、 N^2 -[2(RまたはS)-[[[(R)-(アミノ)[(2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル)メチル](ヒドロキシ)ホスフィニル]メチル]-4-メチルバレリル]- N^1 、3-ジメチル-L-バリンアミド。

【0315】17、 N^2 -[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-フタルイミドエチル]-4-メチルバレリル]- N^1 、3-ジメチル-L-バリンアミド。

【0316】18、 N^2 -[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-4-(メトキシカルボニル)ブチル]-4-メチルバレリル]- N^1 、3-ジメチル-L-バリンアミド。

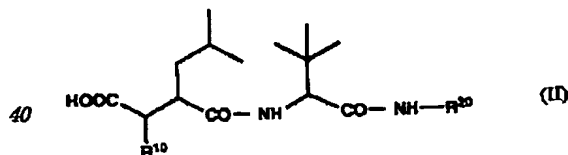
【0317】19、 N^2 -[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-4-フェニルブチル]-4-メチルバレリル]- N^1 、3-ジメチル-L-バリンアミド。

【0318】20、 N^2 -[2(R)-[1(RまたはS)-(ヒドロキシカルバモイル)-2-スクシンイミドエチル]-4-メチルバレリル]- N^1 、3-ジメチル-L-バリンアミド。

【0319】21、一般式

【0320】

【化25】



【0321】式中、 R^{10} は水素、保護されたアミノ、アシルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたヒドロキシ、保護されたアミノ、アシルアミノ、マレイミド、スクシンイミド、フタルイミド、2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級

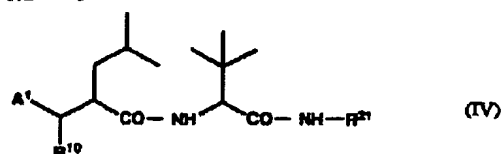
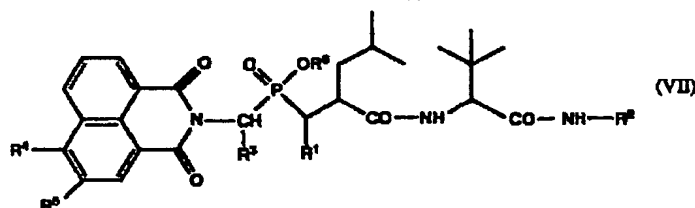
99

アルキル) アミノ、カルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ピロリジノまたはモルホリノにより置換されていてもよく、そして R^{10} は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、保護されたカルボキシル、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノにより置換されていてもよい、の酸。

【0322】22、一般式

【0323】

【化26】

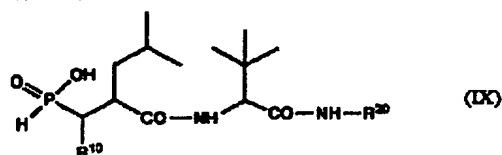
【0324】式中、 A^1 はベンジルオキシホルムアミドであり、 R^{10} は上記第21項記載の意味を有し、そして*20

【0330】式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記第1項記載の意味を有し、そして R^6 は低級アルキルである、の化合物。

【0331】25、一般式

【0332】

【化29】



【0333】式中、 R^{10} および R^{20} は上記第21項記載の意味を有する、の化合物。

【0334】26、治療学的に活性な物質として使用するための上記第1~20項のいずれかに記載の化合物。

【0335】27、変性の関節の病気の抑制または予防において、あるいは浸潤性腫瘍、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化症の処置において使用するための上記第1~20項のいずれかに記載の化合物。

【0336】28、(a)一般式

【0337】

【化30】

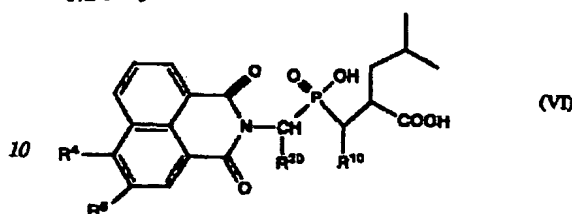
100

* R^{21} は上記第21項記載の意味を有するか、あるいはニトログアニジノである、の化合物。

【0325】23、一般式

【0326】

【化27】

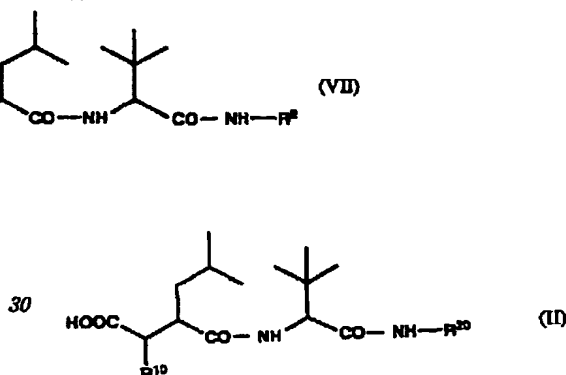


【0327】式中、 R^4 および R^5 は上記第1項記載の意味を有し、 R^{10} は上記第21項記載の意味を有し、そして R^{20} は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルは保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよい、の酸。

【0328】24、一般式

【0329】

【化28】



【0338】式中、 R^{10} は水素、保護されたアミノ、アシルアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたヒドロキシ、保護されたアミノ、アシルアミノ、マレイミド、スクシンイミド、ナフタルイミド、2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-ベンズ[d,e]イソキノル-2-イル、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)アミノ、カルボキシ-低級アルカノイルアミノ、ピロリジノまたはモルホリノにより置換されていてもよく、そして R^{20} は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルはアリール、保護されたアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、保護されたカルボキシル、カルバモイル、モノ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルキル)カルバモイル、ジ(低級アルコキシ)ホスフィニル、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノにより置換されていてもよい、の酸を、一般式

101

【0339】

【化31】 H_2N-OZ

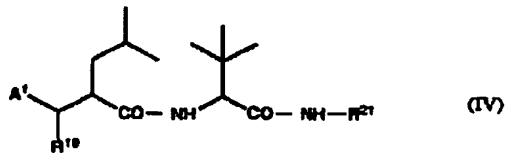
I I I

式中、Zは水素、トリ（低級アルキル）シリルまたはジフェニル（低級アルキル）シリルである、の化合物と反応させそして、必要に応じて、反応生成物中に存在するジフェニル（低級アルキル）シリル基を切り放すか、あるいは

(b) 一般式

【0340】

【化32】

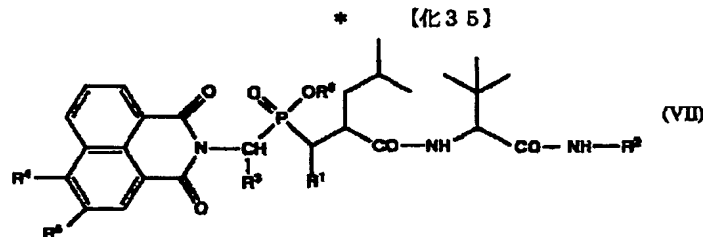


【0341】式中、A¹はベンジルオキシホルムアミドであり、R¹⁰は上に記載の意味を有し、そしてR²¹は上に記載のR²⁰の意味を有するか、あるいはニトログアニジノである、の化合物を接触水素化するか、あるいは

(c) 一般式

【0342】

【化33】

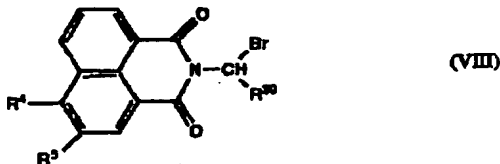


【0347】式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記第1項記載の意味を有し、そしてR⁶は低級アルキルである、の化合物を酸またはハロトリ（低級アルキル）シランで処理するか、あるいは

(e) 一般式

【0348】

【化36】



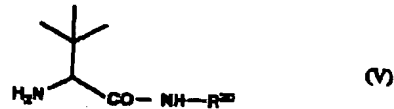
【0349】式中、R⁴およびR⁵は上記第1項記載の意味を有し、そしてR³⁰は上に記載の意味を有する、の化合物を、一般式

【0350】

【化37】

102

*

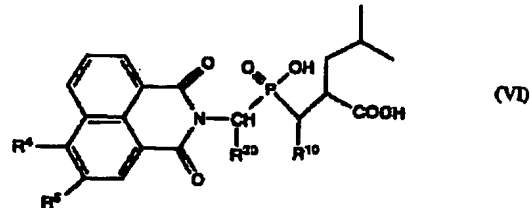


【0343】式中、R²⁰は上に記載の意味を有する、のアミンを、一般式

【0344】

【化34】

10

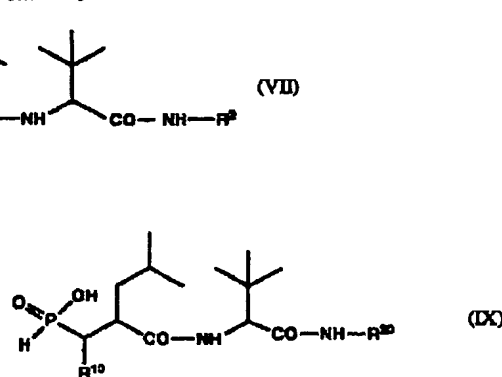


【0345】式中、R⁴およびR⁵は上記第1項記載の意味を有し、R¹⁰は上に記載の意味を有し、そしてR²⁰は水素または低級アルキルであり、該低級アルキルは保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよい、の酸と反応させるか、あるいは

(d) 一般式

【0346】

【化35】



【0351】式中、R¹⁰およびR²⁰は上に記載の意味を有する、の化合物と反応させるか、あるいは

(f) Aが式(b)の基であり、ここでR⁴がヒドロキシであり、そしてR⁵が水素である、式Iの化合物を臭素化するか、あるいは

(g) R¹が保護されたアミノまたは低級アルキルであり、該低級アルキルが保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよく、および/またはR²が低級アルキルであり、該低級アルキルが保護されたアミノまたは保護されたカルボキシルにより置換されていてもよく、および/またはR³が低級アルキルであり、該低級アルキルが保護されたヒドロキシまたは保護されたアミノにより置換されていてもよい、式Iの化合物から保護基を切り放すか、あるいは

(h) R² がジ (低級アルコキシ) ホスフィニル (低級アルキル) である、式 I の化合物を酸またはハロトリ (低級アルキル) シランで処理するか、あるいは

(i) R¹ がアミノまたはアミノ-低級アルキルである、式 I の化合物化合物をアシル化するか、あるいは

(j) R¹ がフタルイミド (低級アルキル) またはスクシンイミド (低級アルキル) である、式 I の化合物を開環し、そして

(k) 必要に応じて、得られた式 I の化合物を製剤学的に許容されうる塩に転化する、

ことからなる、上記第 1 ~ 20 項のいずれかに記載の化合物の製造方法。

【0352】29、上記第 2 項記載の化合物を実施態様

(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、

(h)、(i) および/または (k) に従い調製する、

上記第 28 項記載の方法。

【0353】30、上記第 1 ~ 20 項のいずれかに記載の化合物および治療学的に許容されうる担体物質を含有する、とくに変性の関節の病気の抑制または予防、あるいは

侵襲性腰痛、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化症の処置のための薬物。31、変性の関節の病気の抑制または予防、あるいは侵襲性腰痛、アテローム性動脈硬化症または多発性硬化症の処置のための薬物の調製のための上記第 1 ~ 20 項のいずれかに記載の化合物の使用。

【0354】32、上記第 28 項記載の方法によるか、あるいはその明らかな化学的同等の方法により製造された、上記第 1 ~ 20 項のいずれかに記載の化合物。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 F	9/38	C 7106-4H		
	9/40	C 7106-4H		
	9/576	7106-4H		
(72) 発明者	ボール・アンソニー・ブラウン		(72) 発明者	ジョフリー・ロートン
	イギリス・ハートフォードシャー・ヒット			イギリス・ハートフォードシャー・ヒット
	シン・ペリウインクルレイン 8			シン・セントイツボリッツ・スチーブネイ
(72) 発明者	ウィリアム・ヘンリー・ジョンソン			ジロッド・ガーデンフィールズ (番地なし)
	イギリス・ハートフォードシャー・ヒット			
	シン・ウエストヒル 87			